

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

ÜBER DAS ANAEROBE ENERGIEPRINZIP DES
KALIUM - GLUCOSE - INSULIN - KOMPLEXES
AM HERZEN.

(Versuche am Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens).

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Walter Heberlein
aus Hamburg

Würzburg 1966

Referent: Universitätsdozent Dr. med. Hans Hochrein

Korreferent: Professor Dr. med. Ernst Wollheim

Tag der Promotion: 21. 6. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. METHODIK

I. Versuchsanordnung des Herz-Lungen-Präparates

II. Versuchsdurchführung

- a) Tierexperimentell-hämodynamischer Teil
- b) Berechnung der hämodynamischen Herzarbeit
- c) Chemische Analyse
 - 1. Gewebsanalyse
 - 2. Serumanalyse
 - 3. Bestimmung des extrazellulären Raumes
 - 4. Berechnung der intrazellulären Elektrolyte
 - 5. Hämatokrit-Bestimmung

C. ERGEBNISSE

D. DISKUSSION

E. KLINISCHE THERAPIE MIT KALIUM-GLUKOSE-INSULIN

F. ZUSAMMENFASSUNG

G. LITERATUR

A. Einleitung

Nachdem in zunehmendem Maße biochemische Untersuchungsmethoden herangezogen werden, sind die Myokardhypoxie und die Herzinsuffizienz neben den damit verbundenen hämodynamischen Störungen auch zu einem Stoffwechselproblem geworden (WOLLHEIM, 1964).

Der gestörte Myokardstoffwechsel als Voraussetzung für eine insuffiziente Herzleistung drückt sich sowohl bei Hypoxie als auch bei Überlastung des Herzens in einem Mangel an energiereichen Phosphaten (HOCHREIN und DÖRING, 1958 und 1960) und auch in einem dadurch bedingten Kaliumverlust der Myokardzellen aus (HOCHREIN, 1965). Da der repolarisierende K^+ -Rücktransport in die Zelle unter Verbrauch oxidativer Energie erfolgt (FLECKENSTEIN, 1955), muß dem permanenten myokardialen K^+ -Verlust bei der Herzinsuffizienz eine Störung durch unzureichenden Energienachschub zugrundeliegen. Je nach Ursache wird die Therapie der Herzinsuffizienz entsprechend Entlastung, Digitalisgabe, Substratersatz oder Sauerstoff-Zufuhr heißen.

Wenn eine ausreichende O_2 -Zufuhr zum Herzmuskel nicht möglich ist, wie bei Coronarsklerose oder Coronarverschluß, so besteht das theoretische Bestreben, durch andersartige Beeinflussung des Myokardstoffwechsels

das unter diesen Umständen bestehende K^+ -Defizit auszugleichen. Ein erhöhtes extrazelluläres Kaliumangebot allein führt zu keiner vermehrten Kaliumfixation in der Myokardzelle (HOCHREIN, PETSCHALLIES, 1964).

Ein zusätzliches Energieprinzip ist erforderlich, damit der für eine optimale Kontraktionsleistung notwendige Konzentrationsgradient erreicht werden kann. ATP kann nach FLECKENSTEIN, HOCHREIN und KOTOWSKI (1958) den Kaliumstillstand des Herzens durch eine direkte aktive Membranbeeinflussung überwinden. Wegen der außerordentlichen Labilität der Substanz läßt sich daraus aber kein therapeutischer Gesichtspunkt ableiten.

Dafür könnte die Glucose aber als wichtiges energielieferndes Substrat in den hypoxischen Myokardstoffwechsel aktiv eingreifen, wenn es gelingt, über eine Phosphorylierung und mit Hilfe einer katalytischen Enzymwirkung sie in die Zelle zu bringen.

Da die Aktivität des phosphorylierenden Enzymes Hexokinase durch Insulin direkt oder indirekt beeinflusst wird, kann die exogen vermehrt zugeführte Glucose bei einem Restbestand von anaerob gebildetem energiereichem Phosphat auf diese Weise vermehrt intrazellulär eingeschleust werden. Die Glucoseaufnahme durch das Myokard ist nämlich nach HOCHREIN und HECK (1966) pro-

portional der extrazellulären Konzentration.

Dieses somit erhöhte Substratangebot an das hypoxische Myokard aktiviert die anaerobe Glykolyse. Es kommt zu einem verstärkten Substratabbau mit vermehrter anaerober Energiebildung, die ihrerseits eine vermehrte Kaliumaufnahme der Zelle zur Folge hat.

Einen wichtigen Hinweis für den Insulineffekt auf die intrazelluläre K^+ -Konzentration bei vermehrtem extrazellulären Glucoseangebot lieferten LEUPIN und VERZAR (1949) am isolierten Warmblüterskelettmuskel: Mit der Insulinwirkung setzt eine massive K^+ -Aufnahme in die Zelle ein, die sogar - wie beim behandelten diabetischen Koma - zu einer erheblichen Hypokaliämie führen kann (KERR, 1938).

Klinische Beobachtungen von SODI-PALLARES und Mitarbeitern (1962, 1966) lassen einen Effekt der Kalium-Glucose-Insulin-Therapie bei verminderter Coronardurchblutung und beim Myokardinfarkt durch positive Beeinflussung der Repolarisationsphase im EKG erkennen.

Zum Beweis für die therapeutische Grundlage dieses repolarisierenden Energieprinzips bei Myokardhypoxie sollte in vorliegender Arbeit die experimentelle Hypoxieinsuffizienz als extremes Versuchsobjekt hämodynamisch und metabolisch genauer untersucht werden.

B. Methodik

I. Versuchsanordnung des Herz-Lungen-Präparates.

Die Anlage des Herz-Lungen-Präparates (HLP) erfolgte nach HOCHREIN, WILKE und STRAPAZAKIS (1958) (HOCHREIN 1965).

Präparation des Tieres:

Auf einem Kleintier-Präpariertisch (Fa. Braun, Messungen) wurden das mit Äther narkotisierte Meerschweinchen von 230 - 280 g Körpergewicht an den vier Extremitäten festgeklemmt, die Thoraxwand durch einen vom Abdomen bis zum Unterkiefer reichenden Längsschnitt durch die Cutis freigelegt, anschließend eine Atempumpe durch Einbinden einer Trachealkanüle angeschlossen. Bei artefizieller Beatmung wurden die vordere Thoraxwand nach Eröffnung des Diaphragma vom Abdomen abgetragen, das Herz aus dem Perikard gelöst, dann mit eisgekühlter Tyrode-Lösung ein hypothermer Herzstillstand herbeigeführt. Der Reihe nach wurden nun in Vena cava superior, Aorta und Vena cava inferior Kanülen mit den entsprechenden Anschlüssen eingebunden, in deren Spitze zur Vermeidung von Thrombenbildung ein Tropfen Heparin injiziert war. Die Verbindung von Aorta zur Vena cava inferior stellte den großen Kreislauf dar. Zufluß aus dem Vorratsgefäß, das in den großen Kreislauf eingeschaltet und mittels einer Klemmschraube zu öffnen war, ließ die Herztätigkeit sofort wieder

in Gang kommen; außerdem wurde die Herzaktion durch Betropfen des Herzens mit 1:1 gemischter Ringer-Tyrode-Lösung von 38° C angeregt.

Registriergeräte:

In Perfusionsrichtung nacheinander geschaltet wurden über ein Kymographion registriert:

- a) der rechte Vorhofdruck über ein Wassermanometer, angeschlossen an die Vena cava superior, bzw. den rechten Vorhof. Die Messung erfolgte in mm H₂O.
im großen Kreislauf
- b) ein Hg-Manometer zur Messung des arteriellen Druckes in mm Hg. Die Variabilität des Aortendruckes ermöglichte ein künstlicher Windkessel.
- c) ein "Bubble-flow-meter" nach BRAUN, ALTHOFF und TAUGNER (1954).

In dem oben erwähnten doppelwandigen Vorratsgefäß wurde über einen Thermostaten (Fa. Colara) die Perfusionsflüssigkeit des HLP bei einer Temperatur von 37° C gehalten. Mit dem vertikal verstellbaren Vorratsgefäß ließ sich der hydrostatische Zuflußdruck verändern, wodurch in Form eines Belastungstestes der Suffizienzgrad des Herzens im Competence-Index zahlenmäßig erfaßt werden konnte.

Auch durch Verstellung der den Zufluß drosselnden Klemmschraube konnte man auf die Suffizienz des Herzens schließen, da ein erhöhtes Volumenangebot nur beim suffi-

zienten Herzen ein vermehrtes Herz-Minuten-Volumen (HMV) zur Folge hatte.

Der zur Regulierung des arteriellen Druckes notwendige künstliche Windkessel bestand aus einem beiderseits offenen Glasrohr mit zusätzlicher Öffnung zum Anschluß des druckvorgebenden Gerätes, eines Hg-Manometers. Innerhalb des Glasrohrs wurde ein Kondom-Gummi gespannt und mit zwei durchbohrten Gummistöpseln fixiert.

Das Bubble-flow-meter diente zur Bestimmung des Herz-Minuten-Volumens. Zwischen einem Doppelventil als Einlaßstelle für eine Luftblase und einer Photozelle zur Registrierung dieser strömungsbedingt mitwandernden Blase war ein U-Rohr mit vorberechnetem Umlaufvolumen eingespannt. Mit jeder Blasenregistrierung durch die Photozelle wurde gleichzeitig über einen Kurzschluß durch die angeschlossene 2ml-Spritze erneut Luft in den Blutstrom gepreßt. Die Impulse der Photozelle wurden von einem Ordinaten-schreiber nach Prof. FLEISCH durch verschiedene Steighöhen registriert (s. Abb. 1).

Perfusionsflüssigkeit:

Als Perfusionsflüssigkeit diente heparinisiertes, wattergefiltertes Meerschweinchenblut, das durch Herzpunktion ebenfalls äthernarkotisierter, künstlich beatmeter und thorakotomierter Spendertiere gewonnen und mit einem kolloidalen Plasmaexpander (Makrodex) auf ca. 33ml aufge-

füllt wurde. Der Hämatokrit lag verdünnungsbedingt bei 20 %.

Reine Elektrolytlösungen eigneten sich nicht zur Verdünnung des Systemblutes, da sie nach HOCHREIN und KIOSCHOS (1960) zu schnellerer Insuffizienz durch Lungen- und Myokardödem führten.

Die Verbindung zwischen dem Versuchstier und den einzelnen Apparaturen stellten silikonisierte PVC-Schläuche mit einem Durchmesser von 3 mm her.

II. Versuchsdurchführung:

a) Tierexperimentell-hämodynamischer Teil:

1. Füllung des künstlichen Kreislaufes.
2. Präparation des Versuchstieres.
3. Aortendruckeinstellung auf 40 mm Hg, Öffnung des Zuflusses, Anwärmung des Herzens mit Ringer-Tyrode-Lösung.
4. Einstellung eines arteriellen Mitteldruckes von 70 mm Hg. Zählung der Herzfrequenz mittels Stoppuhr.
5. Inbetriebnahme des Bubble-flow-meters und Einstellung eines HMV von 31,25 ml durch Zuflußregulierung und gleichzeitiger Beachtung der Steighöhe des Ordinatenschreibarms (s. später).

Nach 3 - 4 Minuten Laufzeit

6. Belastungstest durch Erhöhung des hydrostatischen Zuflußdruckes um 50 mm H₂O und Prüfung der Suffi-

zienz durch Berechnung des Competence-Index.

Nach Entlastung

7. Anschluß der Atempumpe an eine Stickstoffflasche unter Zwischenschaltung eines Gummiballons. Zum schnelleren Eintritt einer Hypoxieinsuffizienz wurden weiterhin das Bubble-flow-meter-Ventil an die Stickstoffleitung angeschlossen und das Vorratsgefäß mit Ringerlösungsgesättigten Gaze-Läppchen abgedeckt. Auf diese Weise wurde jegliche Arterialisierung des Perfusionsblutes unterbunden.
Die N₂-Beatmung endigte erst mit dem Versuch.
8. Eintritt der Hypoxieinsuffizienz nach 45 - 60 Minuten. In dieser Zeit mehrmalige Suffizienz-Kontrollen durch Volumenbelastungsteste.
9. Sofort bei den ersten Anzeichen der Insuffizienz (Abfall des HMV, Vorhofdruckanstieg) Gabe der gewünschten Medikation (Kalium, Glucose und Insulin in verschiedener Kombination, doch stets gleicher Dosis). Die Hälfte der Dosis wurde zur Verkürzung der Toleranzzeit direkt präkardial in den Zuflußschlauch injiziert, die andere Hälfte in das Vorratsgefäß gegeben.
10. Nach positivem therapeutischem Effekt und erneutem Belastungstest, bzw. nach negativem Effekt
11. Abschneiden des Herzens zwischen Vorhöfen und Kammern durch Scherenschlag. Das gewonnene Substrat wurde auf elektrolytfreiem Filterpapier (Fa. Macherey, Nagel

& Co., Düren, Nr. 1640 W) abgetupft, sodann in apico-basaler Richtung in vier Teile zerlegt:

in ventralen und dorsalen Anteil des linken Ventrikels zum Zwecke der Doppelbestimmung unter späterer Verwendung des Mittelwertes,
in rechten Ventrikel,
in das Ventrikelseptum zur Bestimmung des extrazellulären Raumes (EZR).

b) Berechnung der hämodynamischen Herzarbeit:

Am Kymographion wurden aufgezeichnet:

- 1) Druck des rechten Vorhofes in unbelastetem Zustande von 3 - 15 mm H₂O,
- 2) Arterieller Mitteldruck.
- 3) HMV durch die Steighöhe des Ordinatenschreibarmes bei vorgegebener Steiggeschwindigkeit.
- 4) Zeit in Minuten.

Diese Größen bildeten die Grundlage für

1. den Competence-Index (C.I.):

Der C.I. erlaubte nach KRAYER (1931) durch Hebung des Vorratsgefäßes die Feststellung der Suffizienz. Er ergab sich aus dem Verhältnis

$$\frac{\text{Heb.d.Gefäßes}(50\text{mmH}_2\text{O}) - \text{Vorh.druckanstieg}(\text{mmH}_2\text{O})}{\text{Hebung des Vorratsgefäßes } (50\text{mm H}_2\text{O})}$$

Die Suffizienz des Herzens lag bei einem C.I. von

1,0 bis minimal 0,8. Insuffizienzen wiesen je nach Schweregrad einen C.I. bis 0 und auch darunter auf, d. h. das HMV sank ab, der Vorhofdruck-Anstieg übertraf streckenmäßig die Hebung des Vorratsgefäßes.

2. das Herz-Minuten-Volumen (HMV):

Da die Steighöhe des Ordinatenschreibers umgekehrt proportional zum HMV war, ergab sich bei einer Steiggeschwindigkeit v_s von 10 mm/sec, einem Umlaufvolumen v_c von 2,5 ml bei einer Steighöhe h des Schreibarmes von 48 mm sowie durch Umrechnung der Zeit $t = 1$ min. in 60 sec nach der Formel

$$\text{HMV} = \frac{v_s \cdot v_c \cdot t}{h} \quad \left(\frac{\text{mm} \cdot \text{ml} \cdot \text{sec}}{\text{mm} \cdot \text{sec}} \right)$$

bei Versuchsbeginn ein

$$\text{Standard-HMV} = \frac{100 \cdot 2,5 \cdot 60}{48} = 31,25 \text{ ml},$$

bzw.

$$\text{Schlagvolumen} = \frac{\text{HMV}}{\text{Frequenz}} \quad (\text{ml}).$$

Einzig variiierende Größe bei allen weiteren HMV-Berechnungen war also bei gleichbleibenden Werten von v_s , v_c und t die Steighöhe h .

3. die Herzarbeit (HA):

$$\text{Herzarbeit (gcm/min.)} = \frac{\text{Art.Druck} \cdot \text{HMV} \cdot 13,6}{10},$$

$$\text{bzw. Herzarbeit (gcm/Syst.)} = \frac{\text{Art.Druck} \cdot \text{HMV} \cdot 13,6}{\text{Frequenz} \cdot 10}.$$

Die Herzfrequenz lag um 200 bis 240 Schläge pro Minute.

c) Analysengang der chemischen Werte und ihre Berechnung:

Voraussetzung: Sämtliche für elektrolytchemische Untersuchungen und für Eichlösungen verwandten Gefäße und Pipetten wurden vor Gebrauch 24 Stunden in Chromschwefelsäure gelagert und dann mit Leitungswasser von Säurerückständen gründlich gereinigt. Nach weiterer viermaliger Spülung mit Aqua bidest. und Reinheitskontrolle wurden sie minimal 36 Stunden bei 80° C getrocknet.

Bestimmt wurde der Gesamtelektrolytgehalt von K⁺ und Na⁺

1) der Ventrikelpuben,

2) des Serums.

1. Die nach Versuchsende gewonnenen Ventrikelstücke im optimalen Gewichtsbereich von je 100 - 200 mg wurden in bereits vorgewogene 50ml-Meßkolben (Analysenwaage der Fa. Mettler-Spoerhase A.G., Gießen; Typ H 15) eingebracht und mit Meßkolben erneut gewogen.

Die Differenz zum Leergewicht ergab das

Feuchtgewicht des Gewebes (G_F).

Nach mindestens 72stündigem Aufenthalt im Trockenschrank bei 80° C wurde wiederum eine Wägung der Meßkolben vorgenommen und durch Subtraktion des Meßkolben-Leerwertes das

Trockengewicht des Gewebes (G_T) erhalten.

In die die Trockensubstanz enthaltenden Kolben füllte man zwecks Extraktion der Elektrolyte 6,33 ml einer 0,7 n HNO_3 (hergestellt aus Fixanal-1 n HNO_3 , Fa. Riedel-de Haen). Diese chemische Zerstörung der Zellmembran wurde anschließend durch die thermische Einwirkung eines siedenden Wasserbades von 3 Minuten Dauer unterstützt. Nach weiteren 3 Stunden in geschlossenem Kolben waren sämtliche Elektrolyte aus der Trockensubstanz gelöst; kurzes kräftiges Schütteln diente zur gleichmäßigen Verteilung der Ionenkonzentration. Nach Auffüllung der Kolben auf 50 ml mit Aqua bidest. wurde mit elektrolytfreiem Filterpapier in Erlenmeyerkolben filtriert und damit eine Verunreinigung des Flammenphotometers vermieden. Die Konzentrationen in dem jetzt vorliegenden Filtrat waren in Relation zu den Eichlösungen und der Einstellung des Gerätes flammenphotometrisch direkt meßbar.

Das dabei verwendete Flammenphotometer "Eppendorf"

(Fa. Netheler & Hinz, Hamburg-Wellingsbüttel) arbeitete wie folgt:

Der verdünnte salpetersaure Extrakt wurde zerstäubt vor eine nicht leuchtende Flamme (Propangas) gebracht. Je nach Atomzahl, gleichbedeutend nach Konzentration der vorgelegten Lösung, leuchtete die Flamme infolge Emission in elementspezifischer Färbung schwächer oder stärker auf. Über selektive Filter gelangte die jeweilige Lichtstärke mit der für das betreffende Element charakteristischen Wellenlänge in eine Photozelle, wo die proportionale Umwandlung in elektrische Energie erfolgte. Ein Galvanometer brachte diese auf einer skalenmäßig ablesbaren Lichtmarke optisch zur Darstellung.

Eichlösungen:

Eine exakte Bestimmung der unbekannten Elektrolytkonzentrationen ließ sich nur nach Eichung des Flammenphotometers mit Lösungen bekannter Konzentration vornehmen. Zur Eichung dienten Fixanallösungen (Fa. Riedel-de Haen, Seelze-Berlin) in 250ml-Polyäthylenflaschen mit je 20 g der zu bestimmenden Elektrolyte, vorliegend als entsprechendes Chlorid, frei von anderen Kationen.

Kaliumeichung:

250 ml Kalium-Fixanallösung wurden durch Auffüllung mit Aqua bidest. auf 1000 ml zur 2%igen, durch weitere

Verdünnung im Verhältnis 1:5 zur 400 mg%igen K^+ -Stammlösung. Als Kalium-Eichlösung eignete sich eine nochmalige 200fache Verdünnung der Stammlösung. Bei Eichung auf Skalenpunkt 20 entsprach ein Skalenteil 20 mg% K^+ , berechnet auf 400 mg%ige Eichlösung.

Natriumeichung:

Hierzu wurde eine Eichlösung geringerer Konzentration verwendet. Die wie oben beschrieben hergestellte 2%ige Na^+ -Lösung wurde im Verhältnis 1:25 verdünnt. Eine weitere 200fache Verdünnung der so gewonnenen 50 mg%-igen Natrium-Stammlösung fand zur Eichung Verwendung, wobei der Eichpunkt bei 100,0 der Natriumskala lag, somit 2 Skalenteile einer 1 mg%igen Lösung entsprachen.

Korrektur der K^+ -bedingten Na^+ -Fehlmessung:

Während der Farbfilter des Flammenphotometers die Lichtemission des Kaliums wirklich selektiv und unbeeinflusst von der Na^+ -Strahlung erfaßte, führte die hohe intrazelluläre K^+ -Konzentration, identisch mit einer hohen spezifischen K^+ -Linienstrahlung, aber auch belastet mit hoher K^+ -Kontinuumstrahlung, bei der Bestimmung des Natriums zu überhöhten Werten. Dieser Bestimmungsfehler ließ sich durch Erstellung von Natrium-Eichkurven bei verschiedenen bekannten K^+ -Konzentrationen und gleichbleibender bekannter Na^+ -Konzentration korrigieren (s. Dissertation von HELWING 1963).

2. Bestimmung der Serumelektrolyte:

Dazu werden nicht nur die Elektrolyte des intravasalen Raumes, sondern auch die des interstitiellen Gewebes gerechnet. Die Flüssigkeit des interstitiellen Gewebes stellt ein Ultrafiltrat des Plasmas dar, d.h. infolge der Undurchlässigkeit der Kapillarendothelien für Eiweiß entsteht zwar eine geringfügige Differenz in der Elektrolytverteilung beider extrazellulärer Komponenten, eine Differenz, die bilanzmäßig vernachlässigt werden kann.

Zur Bestimmung des Elektrolytgehaltes des Serums wurden bei Versuchsende 5 - 8 ml Perfusionsblut in elektrolytfreien Zentrifugenröhrchen entnommen, 20 Minuten lang bei 3000 U/min. unter Vermeidung jeglicher Hämolyse, welche die K^+ -Werte erhöhen, die des Na^+ erniedrigen würde, zentrifugiert, und das Serum anschließend abgegossen.

Kaliummessung:

Zur Messung wurde 1 ml Serum, mit Aqua bidest. auf 20 ml aufgefüllt, verwandt. Eichlösung für die Bestimmung des extrazellulären K^+ -Gehaltes war eine 15 mg%ige K^+ -Lösung, die - 1:20 verdünnt - bei einer Eichpunkt-Einstellung von 15 Skalenteilen die direkte Ablesung des gesuchten Serum- K^+ -Wertes erlaubte.

Natriummessung:

1 ml des bereits für die Kaliummessung 1:20 verdünn-

ten Serums wurde auf 10 ml aufgefüllt, so daß eine 200fache Verdünnung zur Bestimmung vorlag. Zur Na⁺-Eichung fand dieselbe 50 mg%ige Eichlösung in 200-facher Verdünnung Verwendung wie bei der Gewebs-Natrium-Bestimmung. Wegen der hohen extrazellulären Na⁺-Konzentration mußte allerdings die Empfindlichkeit des Photometers dreifach erniedrigt werden, d.h. die auf Eichpunkt 100,0 eingestellte Skalen-Lichtmarke ging auf 33,3 zurück, der Meßbereich des Gerätes wurde größer.

Da 2 Skalenteile einer 1 mg%igen Lösung entsprachen, andererseits die Empfindlichkeit um 2/3 herabgestuft war, ergab sich:

$$\text{Na}_{\text{Serum}} = \frac{\text{Skalenwert}}{2} \cdot 3 \quad .$$

Wegen des niedrigen Serumkalium-Gehaltes entfiel eine Beeinflussung der Na⁺-Emission, womit sich eine Korrektur des Serumnatrium-Wertes durch Eichkurven erübrigte.

Der Eichpunkt 0 der Photometerskala wurde stets mit Aqua bidest. eingestellt.

3. Bestimmung des extrazellulären Raumes (EZR):

Unter dem EZR sind nach Definition bei der Serumelektrolytbestimmung das intravasale und interstitielle Flüssigkeitsvolumen zu verstehen.

Wegen anderweitiger Untersuchungen unterschritt das nach Versuchsende gewonnene Herzmuskel-Material das für exakte Ergebnisse notwendige Mindestgewicht von 0,1 g. Somit war diese Untersuchung in lediglich 4 Fällen möglich. Das Verfahren sei nur im Prinzip beschrieben; detaillierte Angaben finden sich bei HOCHREIN, REINERT und KRIEGSMANN (1965).

Die EZR-Bestimmungsmethode nahm Bezug auf die Eigenschaft des Inulins, wohl in den extrazellulären Raum zu diffundieren, nicht aber die Zellmembran zu permeieren. Die volumenmäßig mit dem EZR identische Inulinmenge wurde nach Diffusion wieder in die Inkubationslösung ausgewaschen und durch Zugabe von Resorcin reduziert. Die dabei auftretende Farbreaktion erlaubte mit Hilfe eines Absorptionsphotometers (Elko III, Fa. Zeiss, Oberkochen; Absorptionsfilter S 42 E) über die Messung der Extinktion die Feststellung des EZR in ml. Dieses EZR-Volumen wurde prozentual zum Wassergehalt des Gewebsstückes ausgedrückt.

Bei sämtlichen anderen Versuchen wurde auf Grund der Befunde von HELWING (1963), HENNERSDORF (1964) und PETSCHALLIES (1964) sowie aus eigenen Versuchsreihen ein EZR-Mittelwert von 10 % angenommen. EZR-Schwankungen von 2 % ergaben bei der Berechnung des intrazellulären Elektrolytgehaltes nur minimale Unterschiede, die im Bereich des methodischen Fehlers lagen.

4. Berechnung der intrazellulären K^+ - und Na^+ -Konzentrationen:

Da die im Feuchtgewebe (G_F) vorhandenen Elektrolyte im Meßkolben auf 50 ml aufgefüllt worden waren, errechnete sich eine Gewebsverdünnung (v) mit der Beziehung

$$v = \frac{50 \text{ (ml)}}{G_F \text{ (mg)}} .$$

Aus dieser wirklichen Verdünnung im Verhältnis zur gewünschten 200fachen Verdünnung ergab sich der Verdünnungsfaktor (f_v):

$$f_v = \frac{50 \text{ (ml)}}{200 \cdot G_F \text{ (mg)}}$$

Auf Grund der Eichung des Skalenpunktes 20 mit 400 mg%iger Lösung zeigte 1 Skaleneinheit jeweils 20 mg% K^+ an. Somit erhielt man als K^+ -Gehalt des Feuchtgewebes (K_F):

$$\begin{aligned} K_F \text{ (mg\%)} &= \frac{20 \cdot \text{Skalenwert} \cdot 50}{200 \cdot G_F} \\ &= \frac{\text{Skalenwert} \cdot 5}{G_F} \end{aligned}$$

Der Verdünnungsfaktor f_v für Natrium war mit dem des Kaliums identisch. Infolge der Natrium-Beein-

flussung im Photometer durch die hohe K^+ -Konzentration war eine Korrektur der gemessenen Na^+ -Werte durch die oben erwähnte Natrium-Eichkurve notwendig. Die wirkliche Na^+ -Konzentration war bei halbem Skalenwert der Kurve abzulesen, da der Natrium-Skalen-Eichpunkt 100,0 50 mg% Na^+ entsprach.

Somit galt:

$$\begin{aligned} Na_F \text{ (mg\%)} &= \frac{50 \text{ (ml)} \cdot \text{Na-Kurvenwert}}{200 \cdot G_F \text{ (mg)}} \\ &= \frac{\text{Na-Kurvenwert}}{4 \cdot G_F} \end{aligned}$$

Die Feuchtgewebe-Konzentrationen gestatteten die Berechnung des Elektrolytgehaltes des Trockengewebes (K_T , Na_T):

$$K_T \text{ (mg\%)} = \frac{K_F \text{ (mg\%)} \cdot G_F \text{ (mg)}}{G_T \text{ (mg)}} ,$$

entsprechend

$$Na_T \text{ (mg\%)} = \frac{Na_F \text{ (mg\%)} \cdot G_F \text{ (mg)}}{G_T \text{ (mg)}} .$$

Aus dem Verhältnis des Feuchtgewichtes zum Trockengewicht erhielt man unter Bezug auf 100 % Gesamtsubstanz den prozentualen Anteil des Trockengewebes am Gesamtgewebe:

$$\text{Trockensubst. (\%)} = \frac{100 \% \cdot G_T \text{ (mg)}}{G_F \text{ (mg)}} \quad .$$

Die Differenz zwischen Feuchtgewebe (100 %) und Trockensubstanz (%) war identisch mit dem Wassergehalt (% H₂O):

$$\text{Wass.geh. (\% H}_2\text{O)} = 100\% \text{ Feuchtg.} - \frac{100\% \cdot G_T \text{ (mg)}}{G_F \text{ (mg)}} \quad .$$

Der Elektrolytgehalt des Gewebswasserraumes betrug demnach absolut:

$$K_{H_2O} \text{ (mg\%)} = \frac{K_F \text{ (mg\%)} \cdot 100 \%}{\% H_2O}$$

und

$$Na_{H_2O} \text{ (mg\%)} = \frac{Na_F \text{ (mg\%)} \cdot 100 \%}{\% H_2O} \quad .$$

Intrazellulärer Elektrolytgehalt:

Elektrolytänderungen spielen sich stets im Wasserraum des Gewebes ab.

Deshalb stellten $K^+_{H_2O}$, bzw. $Na^+_{H_2O}$ die Bezugsgrößen

bei der Errechnung von K^+_i (intrazellulär) und Na^+_i (intrazellulär) dar. Von der Gewebswasserkonzentration waren die von der Extrazellulär-Raum-Größe abhängigen Elektrolytmengen (mg) des Serums (K^+_e , Na^+_e) zu subtrahie-

ren. Der Konzentrationsanteil des IZR-Gewebswasser-
raums war im Verhältnis zu dem um den EZR-Anteil ver-
kleinerten Gesamtwasserraum wieder auf 100 % zu be-
ziehen.

Die formelmäßige Darstellung lautete somit:

$$K_i \text{ (mg\%)} = \frac{K_{H_2O} \text{ (mg\%)} - \frac{K_e \text{ (mg\%)} \cdot \text{EZR (\%)}}{100}}{100 \% - \text{EZR} \%} \cdot 100 \%,$$

ebenso

$$Na_i \text{ (mg\%)} = \frac{Na_{H_2O} \text{ (mg\%)} - \frac{Na_e \text{ (mg\%)} \cdot \text{EZR (\%)}}{100}}{100 \% - \text{EZR} \%} \cdot 100 \%.$$

Zum Angleich an die heute übliche Schreibweise in
Milliäquivalent pro Liter wurden die mg%-Werte durch
das Äquivalentgewicht des betreffenden Elementes (Ka-
lium 39, Natrium 23) dividiert und infolge Umrechnung
pro Liter mit 10 multipliziert, z.B.

$$K^+_e = 33,3 \text{ mg\%} = \frac{33,3}{39} \cdot 10 = 8,54 \frac{\text{mval}}{1}.$$

5. Hämatokrit-Bestimmung:

Unter dem Hämatokrit (HKT) versteht man den Volumen-
anteil aller Blutfestbestandteile in 100 ml Blut.

Der HKT wurde als grobe Anzeige für die Sauerstoff-
Transportkapazität des Perfusionsblutes verwendet.

Während HOCHREIN (1965) für seine früheren Untersuchungen ohne Hypoxie einen HKT von minimal 10 % forderte, bestand bei vorliegenden Hypoxie-Versuchen bei einem HKT unter 20 % erhöhte Gefahr einer therapieresistenten irreversiblen Insuffizienz. Die HKT-Werte der Hypoxie-Versuche lagen im Bereich von 25 bis 30 %.

Methode: Heparinisierte blutgefüllte Mikrokapillaren wurden 3 Min. bei 12000 U/min. zentrifugiert. Der Erythrocytenanteil war dann direkt ablesbar (Gerät der International Equipment Co., Boston, U.S.A.).

C. Ergebnisse:

- 1) Als Ausgangswerte für die Beurteilung des myokardialen Elektrolytgehaltes dienten 10 Kontrollversuche bei normal arbeitendem Herzen (HELWING, 1963) (s. Abb. 2 und 4).
- 2) Die Vergleichsgruppe für die trotz Therapie insuffizient gewordenen oder gebliebenen Herzen bildete eine Versuchsreihe unbehandelter Hypoxieinsuffizienzen von HENNERSDORF (1964) (s. Abb. 2 und 4).

In Gegenüberstellung zu diesen Versuchsreihen wurden

- 3) in Tabelle 1, 2 und 3 10 Versuche (Gruppe 1 der vorliegenden Arbeit) dargestellt, bei denen nach beginnender Hypoxieinsuffizienz ein therapeutischer Effekt erreicht wurde. Die Therapie bestand in der gleichzeitigen Gabe von 50 mg Glucose, 5 mg Kalium und 1/10 E. Altinsulin, verabreicht in einem Perfusionsvolumen von 33 ml. In der Folge sind diese Versuche als Suffizienzen nach Hypoxieinsuffizienz bezeichnet.
- 4) In Tabelle 4 und 5 wurden 7 Versuche (Gruppe 2 der vorliegenden Arbeit) gegenübergestellt, bei denen das HLP insuffizient wurde, bzw. blieb
 - a) primär infolge Therapieresistenz bei zu weitgehender Erschöpfung des Herzens,
 - b) sekundär nach anfänglichem therapeutischen Effekt,

- c) durch wahlweise Weglassung einzelner Therapiekomponenten,
- d) durch reine Stickstoffhypoxie.

Die Übereinstimmung der intrazellulären Kaliumab- und Natriumzunahme des linken Ventrikels mit gleichlautenden Befunden bei anderen Insuffizienzformen wurde in Abb. 2 zur Darstellung gebracht.

Sämtliche in Tabelle 1 bis 5 enthaltenen Versuche liefen unter gleichen Bedingungen mit einem HMV von 31,25 ml, einem durchschnittlichen arteriellen Druck von 72 mm Hg und einem im Suffizienzbereich liegenden C.I. an. Die therapeutisch bedingte Suffizienz nach akut eingetretener Hypoxieinsuffizienz war durch einen Wiederanstieg des arteriellen Druckes und des HMV sowie einen Druckabfall des rechten Vorhofes erkennbar (s. Abb. 3). Infolge der großen Empfindlichkeit des Präparates hielt die Suffizienz nur 3 - 5 Minuten an. Während dieser Zeit war bei 3 Versuchen mit positivem Effekt eine Prüfung des C.I. durch Volumenbelastung nicht möglich (Tab. 1).

1. Die Gruppe der Suffizienzen nach Hypoxieinsuffizienz ließ sich in Relation zu den Mittelwerten der Herzarbeit (HA) bei Versuchsbeginn ($HA/min. = \frac{g \cdot cm}{min.}$, bzw. $HA/Syst. = 14,41 \frac{g \cdot cm}{Syst.}$) unterteilen in

- a) 4 Versuche mit einem hämodynamisch ausgezeichneten

therapeutischen Effekt (Tab. 1a).

Die Herzarbeit betrug hierbei

$$\text{HA/min.} = 2791,6 \frac{\text{g} \cdot \text{cm}}{\text{min.}},$$

$$\text{bzw.} \quad \text{HA/Syst.} = 13,02 \frac{\text{g} \cdot \text{cm}}{\text{Syst.}}$$

bei einem mittleren intrazellulären Kaliumwert des linken Ventrikels von $\text{K}^+_{\text{i}} = 94,4 \frac{\text{mval}}{\text{l}}$.

- b) 6 Versuche mit hämodynamisch gutem therapeutischem Effekt (Tab. 1b).

Als Herzarbeit ergab sich

$$\text{HA/min.} = 2249,4 \frac{\text{g} \cdot \text{cm}}{\text{min.}},$$

$$\text{und} \quad \text{HA/Syst.} = 10,69 \frac{\text{g} \cdot \text{cm}}{\text{Syst.}}$$

bei einem mittleren intrazellulären Kaliumwert des linken Ventrikels von $\text{K}^+_{\text{i}} = 89,7 \frac{\text{mval}}{\text{l}}$.

Während der hämodynamische Unterschied zwischen den Untergruppen a und b der Gruppe 1 statistisch signifikant war, errechnete sich für die intrazelluläre Kaliumdifferenz keine Signifikanz. Doch zeigten die im Mittelwert höheren K^+_{i} -Werte der Gruppe 1a die deutliche Tendenz, daß bei höherem K^+ -Einstrom in die Zelle auch eine bessere Herzarbeit zu erwarten war. Auch bei K^+_{i} des rechten Ventrikels der Gruppe 1a ge-

genüber 1b trat eine mäßige Erhöhung auf. Die intrazellulären Na^+ -Werte der Gruppe 1a lagen im Vergleich zu 1b nur unwesentlich niedriger.

2. Die Gesamtgruppe 1 (Suffizienz nach Hypoxieinsuffizienz) zeichnete sich gegenüber Gruppe 2 (Hypoxieinsuffizienz) durch folgende Unterschiede aus:

- a) Hämodynamisch erreichte Gruppe 1 meßbare Werte in Annäherung an die Normgrößen. Bei Gruppe 2 ließ sich im Insuffizienzstadium das HMV nicht mehr registrieren, Aortendruck und Herzfrequenz fielen ab, der Venendruck stieg steil an.
Die durchschnittliche Arbeit des linken Ventrikels für Gruppe 1 und 2 betrug zu Versuchsbeginn

$$\text{HA/min.} = 3060 \frac{\text{g} \cdot \text{cm}}{\text{min.}}$$

$$\text{und} \quad \text{HA/Syst.} = 14,41 \frac{\text{g} \cdot \text{cm}}{\text{Syst.}},$$

für Gesamtgruppe 1 bei Versuchsende

$$\text{HA/min.} = 2520 \frac{\text{g} \cdot \text{cm}}{\text{min.}}$$

$$\text{und} \quad \text{HA/Syst.} = 11,86 \frac{\text{g} \cdot \text{cm}}{\text{Syst.}}.$$

- b) Der Competence-Index als Ausdruck des Suffizienzgrades blieb bei Gruppe 1 im allgemeinen zwischen

0,8 und 1,0, während er bei Gruppe 2 sich 0 näherte oder den Nullwert unterschritt.

- c) Die Elektrolytwerte, insbesondere die des Kaliums, erfuhren bei wiedererreichter Suffizienz eine deutliche Veränderung. Sie wurden in Abb. 4 im Vergleich mit der oben genannten Kontrollgruppe sowie mit der Gruppe unbehandelter Hypoxieinsuffizienzen dargestellt.

In der Reihenfolge

1 = Kontrollgruppe normal arbeitender Herzen (n=10)

2 = unbehandelte Hypoxieinsuffizienzen (n=7)

3 = K-G-I-Suffizienzen nach Hypoxieinsuffizienz (n=10)

4 = Hypoxieinsuffizienzen trotz K-G-I-Behandlung (n=7)

erlaubte eine Gegenüberstellung der Elektrolytwerte des Myokards folgenden Überblick:

Kalium des linken Ventrikels:

	K^+_{F}	$K^+_{\text{H}_2\text{O}}$	K^+_i	
1	75,9	96,3	106,8	$\frac{\text{mval}}{1}$
2	58,4	71,1	77,3	$\frac{\text{mval}}{1}$
3	66,6	83,3	91,6	$\frac{\text{mval}}{1}$ (Tab.2)
4	57,3	70,8	77,7	$\frac{\text{mval}}{1}$ (Tab.4)

Kalium des rechten Ventrikels:

	K^+_F	$K^+_{H_2O}$	K^+_i	
1	72,7	91,7	101,5	$\frac{mval}{1}$
2	59,6	72,5	77,8	$\frac{mval}{1}$
3	61,5	76,6	83,6	$\frac{mval}{1}$ (Tab.3)
4	54,4	67,5	74,1	$\frac{mval}{1}$ (Tab.5)

Natrium des linken Ventrikels:

	Na^+_F	$Na^+_{H_2O}$	Na^+_i	
1	43,3	54,9	43,1	$\frac{mval}{1}$
2	72,9	88,7	81,6	$\frac{mval}{1}$
3	57,3	72,1	64,6	$\frac{mval}{1}$ (Tab.2)
4	65,8	81,3	73,5	$\frac{mval}{1}$ (Tab.4)

Natrium des rechten Ventrikels:

	Na^+_F	$Na^+_{H_2O}$	Na^+_i	
1	50,1	63,3	53,1	$\frac{mval}{1}$
2	77,4	94,3	89,5	$\frac{mval}{1}$
3	69,3	86,2	79,3	$\frac{mval}{1}$ (Tab.3)
4	70,1	87,0	79,8	$\frac{mval}{1}$ (Tab.5)

Als statistisch signifikant erwiesen sich die Unterschiede des intrazellulären Kaliums des linken wie des rechten Ventrikels, des Gewebekaliums beider Ventrikel sowie des Gewebenatriums der linken Herzkammer (Tab.6).

Für das intrazelluläre Natrium der Gruppe der therapeutischen Suffizienzen wurden zwar im Mittelwert erheblich niedrigere Werte bei Vergleich mit der Insuffizienzgruppe gemessen, doch war die Differenz statistisch nicht signifikant belegbar.

Die K^+_{i1} -Ergebnisse des suffizienten linken Ventrikels ($91,6 \frac{\text{mval}}{1}$) lagen in Übereinstimmung mit eigenen Versuchen, bei denen das Meerschweinchenherz in Äthernarkose bei normaler Tätigkeit abgeschnitten wurde ($91,5 \frac{\text{mval}}{1}$). Damit konnten die bei der K-G-I-behandelten Suffizienzgruppe gewonnenen Werte unter Berücksichtigung der Äthernarkose als im suffizienten Bereich liegend betrachtet werden, wenn sie auch die intrazellulären K^+ -Werte des suffizienten Normalherzens bei den Kontrollversuchen deutlich unterschritten.

Allerdings bewirkte schon die Äthernarkose per se einen Kaliumausstrom aus der Zelle, sichtbar an weiteren Versuchen, bei denen das Herz nach Urethannarkose bei normaler Tätigkeit in situ entnommen wurde, sich aber K^+_{i1} -Werte des linken Ventrikels von $109,7 \frac{\text{mval}}{1}$ fanden.

Im Vergleich zu den Na^+_{i1} -Befunden des linken Ventrikels bei Suffizienz nach Hypoxieinsuffizienz ($64,6 \frac{\text{mval}}{1}$) stellten sich bei den oben genannten Normalherz-Versuchen in Äthernarkose mit einer Na^+_{i1} -Kon-

zentration der linken Kammer von $33,2 \frac{\text{mval}}{\text{l}}$, bzw. in Urethannarkose von $27,7 \frac{\text{mval}}{\text{l}}$ erhebliche Differenzen heraus. Diese waren dahingehend zu deuten, daß bei positivem Effekt nach totaler N_2 -Insuffizienz wohl K^+ in die Zelle eindrang, aber kaum Na^+ aus der Zelle ausströmte. Schließlich ermöglichte - wie oben schon angedeutet - die bis Versuchsende ununterbrochen fortschreitende Hypoxämie eine meist nur 3 bis 5 Minuten währende Suffizienzperiode mit sekundärer irreversibler Insuffizienz in der Folge.

d) Wassergehalt des Gewebes:

Analog zu den Befunden von HOCHREIN (1965), HELWING (1963) und HENNERSDORF (1964) stieg der Wassergehalt des Myokards bei Insuffizienz an, wobei allerdings nur beim linken Ventrikel Signifikanz nachgewiesen werden konnte (Tab.7).

Der Wassergehalt des Myokards betrug bei den

	li.-ventr.	re.-ventr.
Kontrollversuchen	78,9 %	79,2 %
Unbehand.Insuffizienzen	82,1 %	—
K-G-I-therap.Suffizienzen	79,42 %	80,45 %
Therapieresist.Insuff.	80,89 %	80,61 %

(s.Tab.2, 3, 4, 5, 7).

Vergleichsweise enthielten die linken Ventrikel der oben genannten Normalherzen in

Äthernarkose 78,9 %, in Urethannarkose 78,25 % Wasser.

e) Der Extrazellulärraum (EZR):

Da nur 4 EZR-Bestimmungen und diese nur an Präparaten der Suffizienz-Gruppe vorgenommen wurden, dienten als Vergleichsgrößen für Hypoxieinsuffizienz die Befunde von HENNERSDORF (1964). Ihre Erwähnung soll nur richtungsweisend gelten.

Der Mittelwert der 4 Suffizienz-Bestimmungen lag bei 8,55 %, der bei Insuffizienz bei 7,13 %. Der myokardiale EZR von suffizienten Normalherzen betrug nach HELWING (1963) 9,8 %.

Der EZR nimmt bei insuffizienter Stoffwechsellage ab, der intrazelluläre Wassergehalt zu, da vermutlich der K^+ -Verlust mit gleichzeitigem Na^+ -Einstrom ein intrazelluläres Odem auslöst (HOCHREIN, 1964/65).

Wassergehalt wie auch EZR-Anteil gaben mit ihren Zwischenwerten in der K-G-I-Suffizienz-Gruppe - in Relation zur Norm gestellt - Ausdruck von der hypoxiebedingt anomalen Stoffwechselsituation der Präparate, die sich ja auch in dem baldigen Zusammenbruch der therapeutisch herbeigeführten Normalisierung der Herzarbeit äußerte.

3. Serumelektrolyte:

Der im Vergleich zur Norm ($5 \frac{\text{mval}}{\text{l}}$) erhöhte K^+_{e} -Gehalt ($8,7 \frac{\text{mval}}{\text{l}}$) rührte naturgemäß von der therapeutischen K^+ -Dosis ($3,84 \frac{\text{mval}}{\text{l}}$ bei 33 ml Perfusionsvolumen) her.

Da einzelne Insuffizienz-Versuche keine K^+ -Gabe erhielten,

ließ sich in dieser Gruppe ein Mittelwert nur bedingt errechnen. Der erhöhte K_e^+ -Gehalt blieb im Bereich der von PETSCHALLIES (1964) durchgeführten Versuchsreihe "Hyperkaliämie mit suffizientem Herzen", also unter einer K_e^+ -Konzentration von $11,0 \frac{\text{mval}}{\text{l}}$.

Die Natriumwerte des Serums lagen bei beiden Gruppen im Bereich der Norm.

Die Elektrolytquotienten $Q \frac{K^+}{K_e^+}$ und $Q \frac{Na^+}{Na_e^+}$ boten für

beide Elektrolyte keine statistisch faßbare Differenz.

D. Diskussion

Die in vorliegender Arbeit experimentell ausgelöste Form der Herzinsuffizienz durch Hypoxie stellte neben der Intoxikations- und Überlastungsinsuffizienz nur eine der Möglichkeiten dar, hämodynamische und Stoffwechseländerungen des insuffizienten Herzens zu untersuchen.

Nach ersten Befunden von CALHOUN, CULLEN, CLARKE und HARRISON (1931) enthielt das Myokard von Patienten, die an einer Herzinsuffizienz verstorben waren, weniger Kalium im Vergleich zu anderen Todesursachen. WILDE und O'BRIEN (1953) fanden später am Schildkrötenherzen, FENN und GERSCHMANN (1950) am Froschnerven und FLECKENSTEIN (1950) am Skelettmuskel, daß jede erregbare Zelle bei der Kontraktion oder während der Erregung K^+ verlor. Am Meerschweinchenherzen zeigten HOCHREIN (1963) und HENNERSDORF (1964) die Elektrolytveränderungen der Myokardzelle sowie Änderungen des myokardialen Gewebswassergehaltes und des extrazellulären Raumes bei verschiedenen Formen der kardialen Insuffizienz, während HELWING (1963) in gleicher Weise die metabolischen Stationen von der Suffizienz über die Präinsuffizienz zur völligen Insuffizienz stufenweise in Druckbelastungs-herausarbeitete (vergl. HOCHREIN, 1965).

Auch RÜHL (1934) erörterte den Zusammenhang von tota-

ler Anoxie des Herzmuskels am Starlingschen Hunde-HLP mit Stoffwechselstörungen im Hinblick auf einen Lactatanstau. Damit war eine Parallelität zwischen Motorik, elektrolyt- und biochemischen Umsetzungen gegeben. Untersuchungen über Metabolitveränderungen im Myokard von MÜGGE (1933) und WEICKER (1935) ergaben einen verminderten Kreatinphosphat-Gehalt des Myokards bei beeinträchtigter Herzleistung.

Mit verbesserten Untersuchungsmethoden stellten GREINER (1952), BOGATZKI und STAUB (1956) bei Herzinsuffizienz einen chemischen Energiemangel fest. Mit exakten hämodynamischen Messungen verbunden, fanden HOCHREIN und DÖRING (1958) bei der Phenylbutazoninsuffizienz und (1960) bei kardialen Belastungsversuchen eine in Relation zur Belastung stehende starke Abnahme der energiereichen Phosphatverbindungen ATP und Kreatinphosphat zugunsten einer Erhöhung von ADP und anorganischem Orthophosphat. Nach FLECKENSTEIN, HOCHREIN und KOTOWSKI (1958) war es das ATP, das im Gegensatz zu Kreatinphosphat einen hyperkaliämisch bedingten Membranpotentialausgleich und einen damit ausgelösten Herzstillstand beseitigen konnte. Allerdings rief unter aeroben Bedingungen das Überschreiten eines optimalen ATP-Spiegels bei HAUGAARD, HAUGAARD und ANTONIO (Versuche mit Rattenherzhomogenaten, 1965) wiederum einen verminderten Glucoseabbau hervor.

Diese Befunde wurden durch Untersuchungen von LAMP-RECHT, MICHAL und NÄGLE (1961) am hypoxischen Hundeherzen unterstrichen und durch die Feststellung erweitert, daß die Mitochondrien hypoxischer Gewebe mehr Sauerstoff umsetzten als die in normalem Gewebe. Bei ausgedehnter Hypoxie war dabei die Aufnahme anorganischen Phosphates durch die Zelle vermindert, somit auch der Phosphat/Sauerstoff-Quotient erniedrigt als Ausdruck einer Störung in den energiebereitstellenden Zellreaktionen.

Mangel an energiereichem Phosphat muß sich aber auch in einer Störung der glykolytischen Enzymaktivität bemerkbar machen.

Eine Bestätigung hierfür lieferten HOCHREIN und NAGANO (1963), HOCHREIN, NAGANO und WOLLHEIM (1962) sowie NAGANO und HOCHREIN (1963), indem sie bei Überlastungs- wie bei Hypoxieinsuffizienz für die Aktivität der Hexokinase eine Abnahme, für die der Dehydrogenasen von Glucose-6-Phosphat, α -Glycerophosphat und Lactat in elektrolytabhängiger Beziehung eine Zunahme fanden.

Gleichzeitig mit der mangelnden Bildung chemischer Energie setzt die anaerobe Glykolyse mit zunehmender Konzentration der Milchsäure ein, die nach JORDAN und LOCHNER (1962) nur in unwesentlichem Anteil aus dem Muskelglykogen stammt. Nach REEVES (Versuche am Schildkrötenherzen, 1963) bestreitet die Glykolyse bei ge-

ringer Arbeit des anoxischen Herzens den Kohlehydratbedarf allein, benötigt dagegen bei erhöhter Arbeitsleistung exogene Glucosezufuhr.

ISSELHARD (1960) brachte - abgesehen von seinen mit HOCHREIN und DÖRING identischen Energiephosphatbefunden - den Zeitfaktor für die anaerobe Glykolyse in die Diskussion. Bei anoxischen, unbelasteten Herzen lief die Glykolyse zwei- bis dreimal langsamer ab als bei Belastung in Anoxie. Die Glykolysegeschwindigkeit war nach REGEN, YOUNG und Mitarbeitern (1964) abhängig von der Aktivität der Phosphofructokinase und damit vom ATP-Spiegel.

Der insgesamt gestörte Energienachschub bei Myokardhypoxie führt zum Zusammenbruch der intra-extrazellulären Konzentrationsgradienten von Kalium, da der aktive repolarisierende Mechanismus des Ionentransportes versagt.

Im Stadium der massiven Hypoxieinsuffizienz ist das Myokard also verarmt an Glykogen als Kohlehydratspeicher, an energiereichen Phosphaten und an Kalium. Dagegen ist es angereichert mit dem Endprodukt der anaeroben Glykolyse, der Milchsäure, mit anorganischem Phosphat, mit dehydrierenden Enzymen und mit Natrium im Austausch gegen Kalium. Während unter aeroben Bedingungen pro Molekül Glucose 38 Mole ATP gebildet

werden, sinkt der Energiegewinn bei der anaeroben Phosphorylierung infolge Unterbindung der Atmungskettenphosphorylierung, der Pyruvat-Decarboxylierung und des gesamten Citronensäurezyklus auf 2 zu freier Verfügung stehende ATP-Moleküle ab. Infolge dieser geringen Energieausbeute verhalten sich die bei anhaltender Hypoxie auftretenden Herzinsuffizienzen weitgehend therapieresistent.

Mit diesen die Hypoxieinsuffizienz kennzeichnenden Befunden erhebt sich nun die Frage nach der anaeroben Wirkungsweise des therapeutisch angewandten Kalium-Glucose-Insulin-Komplexes (K-G-I). Durch die kombinierte Anwendung dieses anaeroben Energieprinzips wird trotz fortbestehender Myokardhypoxie der hypoxisch bedingte Kaliumverlust der Myokardzellen durch einen vermehrten Kaliumeinstrom weitgehend behoben.

Die Anoxie bewirkte nach MORGAN, HENDERSON, REGEN und PARK (1961) eine Beschleunigung des Glucosetransportes von der Kapillare durch die Zellmembran in die Zelle sowie eine Stimulierung des Phosphorylierungsvorganges. Durch gleichzeitige Insulingabe wurde ein maximaler Glucoseeinstrom in die Zelle und eine Phosphorylierungssteigerung um 13 % gegenüber reinen Anoxiebedingungen erreicht. Identische Ergebnisse bei experimentellem Alloxan-Diabetes fanden MORGAN, CADE-

NAS, REGEN und PARK (1961).

Während unter aeroben Bedingungen durch vermindertes Glucoseangebot bei experimenteller Hypoglykämie (Serum-Glucosekonzentration unter 50 mg%) sich eine Substratmangelinsuffizienz entwickelt (HOCHREIN und HERBERLEIN), wird bei Anwendung des repolarisierenden Kalium-Glucose-Insulin-Komplexes im Zustand der hypoxischen Herzinsuffizienz einerseits der Substratbedarf durch vermehrte Leistung, andererseits der Substratverbrauch durch erhöhtes Angebot intensiviert. Diese metabolischen und mechanischen Reaktionen ereignen sich trotz der hypoxisch bedingten Abnahme des Glykogen- (JORDAN und LOCHNER, 1962) und trotz eines stetigen Anstieges des Lactatgehaltes im Myokard. Im Gegensatz zu aeroben Bedingungen (HIRCHE und RÖHNER, 1963) bleibt die Energiegewinnung aus Milchsäure infolge des anaeroben ATP-Mangels weit hinter dem tatsächlichen Bedarf zurück.

Die Zufuhr von Energie in Form von Glucose ermöglichte eine Kationenverschiebung gegen das Diffusionsgefälle, d.h. einen K^+ -Rücktransport in die kaliumverarmte Zelle (FLECKENSTEIN, 1955). Weder die ausschließliche extrazelluläre Kaliumerhöhung noch die Glucosegabe allein führten zu einer Beeinflussung der Hypoxieinsuffizienz. Eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration wirkte sich bei Mangel an oxydablen

Substanzen wie Glucose sogar negativ aus (BRAUN und TAUGNER, 1952; REGEN, YOUNG und Mitarbeiter, 1964).

Zur Frage, warum nun die schon anoxiebedingt gesteigerte intrazelluläre Glucoseaufnahme (MORGAN, HENDERSON und Mitarbeiter, 1961; RANDLE und SMITH, 1958) und ein erhöhtes extrazelluläres Kaliumangebot keinen positiven Effekt am hypoxieinsuffizienten Meerschweinchenherzen zeigen, können Befunde von MORGAN, HENDERSON und Mitarbeitern (1961) herangezogen werden, wonach eine deutliche Differenz in Menge und Geschwindigkeit der Glucoseaufnahme zwischen therapielosen und insulintherapierten anoxischen Versuchsobjekten festgestellt worden ist.

Seit HARROP und BENEDICT (1923), BRIGGS, KOECHIG und Mitarbeitern (1923) und KERR (1938) war die insulinbedingte extrazelluläre Konzentrationsabnahme von Glucose, anorganischem Phosphat und von Kalium durch Serumanalysen behandelter dekompensierter Diabetiker bekannt; die Aufnahme dieser Substanzen in die Zelle aber konnte zunächst nur vermutet werden. HOLLER (1946) blieb es vorbehalten, Elektrolytveränderungen, Energiesubstrat und Muskelfunktion in klinischer Sicht zu koordinieren, indem er eine komplette Zwerchfellähmung, die in der Folge einer Insulinbehandlung eines Koma diabeticum aufgetreten war, durch K^+ -Zufuhr völlig hob.

Während bei Kaltblütermuskeln in Hypoxie die anaerobe Glykolyse eine noch ausreichende intrazelluläre K^+ -Fixation ermöglichte (DEAN, 1940), verloren isolierte Warmblütermuskeln (Mäuse-Zwerchfell-Bauchmuskeln) in glucosereier Ringerlösung auch ohne Reizung Kalium. Erst die Zufuhr höherer Glucosekonzentrationen hemmte den weiteren K^+ -Verlust und bewirkte schließlich eine intrazelluläre K^+ -Aufnahme (LEUPIN und VERZÁR, 1949). Im Gegensatz zu DEAN (1940), der beim Frosch einen K^+ -Abfall nur unter gleichzeitiger Glykolysehemmung mit Monojodacetat und O_2 -Entzug sah, konnte in einer eigenen Versuchsreihe am Meerschweinchenherzen eine durch Monojodacetat-Vergiftung experimentell erreichte Insuffizienz mit intrazellulärem Kaliumabfall durch Kalium-Glucose-Insulin nicht positiv beeinflusst werden. Obwohl unter diesen Umständen die intrazelluläre Glucosekonzentration im Mittel um über 100 % höher lag gegenüber dem Normalwert und dem Wert bei positiv behandelten Hypoxieinsuffizienz, muß offensichtlich doch ein anaerober Glucoseabbau in der Myokardzelle für den repolarisierenden Effekt des Kalium-Glucose-Insulin-Komplexes vorausgesetzt werden.

Nach LEVINE (1961) bewirkten zwar unphysiologisch hohe extrazelluläre Glucosekonzentrationen von über 600 mg% eine für die Stoffwechselbedürfnisse ausreichende Penetration in die Zelle. Bei niedrigen Konzentratio-

nen allerdings war eine intrazelluläre Glucoseaufnahme nur mit Insulin zu erreichen (HACKEL, 1960).

Ob dabei die aktive Phosphorylierung direkt vom Insulin beeinflusst wird (STADIE, 1954; DE DUVE, 1954/55; CHAIN, 1962), oder

ob Insulin auf die Aktivität der glucosespezifischen Glucokinase positiv einwirkt (VESTER und REINO, 1963; SOLS, 1964), dagegen die der unspezifischen, Glucose und Fructose phosphorylierenden Hexokinase unberührt läßt (WOLF, 1965), spielt im Rahmen der hier behandelten Problematik nur eine untergeordnete Rolle.

Dies trifft auch für die Frage zu, ob die Erhöhung der intrazellulären Glucosekonzentration durch einen imaginären Membraneffekt (ZIERLER, 1957; GUIDOTTI und FOÀ, 1961) oder eine Steigerung der Glucose-Transportkapazität zustande kommt (MORGAN, HENDERSON und Mitarbeiter, 1961; POST, MORGAN und PARK, 1961; LEVINE, 1961; HACKEL, 1960).

DE DUVE (1954/55) spricht sich eher für einen Kompromiß zwischen der Permeabilitätstheorie für Glucose und der enzymatischen Theorie aus.

Es kann angenommen werden, daß die durch Insulin gesteuerte erhöhte Energiezufuhr in die Zelle gleichzeitig auch eine Verbesserung der Zellmembran-Permeabilität für die Kationen K^+ und auch Mg^{++} (BAJUSZ, 1964)

bedeutet und auf den aktiven Elektrolyt-Transport unterstützend einwirkt.

SELYE (1960) sah andererseits im Zusammenhang mit dem K^+ -bindenden Effekt des Insulins und dadurch ausgelöster Hypokaliämie fokale Herznekrosen, deren stufenweiser Ablauf sich elektronenmikroskopisch durch Schwellung, dann Auflösung der Mitochondrien darstellte. Durch KCl- oder auch $MgCl_2$ -Gaben ließen sich diese experimentell gesetzten Nekrosen verhüten. CALVA, MUJICA und Mitarbeiter (1963) erweiterten diese Befunde an Hand artefizieller Herzinfarkte mit anschließender Kalium-Glucose-Insulin-Behandlung und erzielten in der Infarktzone eine positive Beeinflussung des anatomischen Substrates, der Elektrolytkonzentrationen und der EKG-Befunde. Es blieb die oxydative Phosphorylierungskapazität in der Infarktzone erhalten, und ein Verlust von Pyridinnucleotid wurde im Gegensatz zu den unbehandelten Herzen vermieden. Die ausschließliche Glucosetherapie war unter diesen Umständen ohne Effekt und führte zu einem anhaltenden Verlust der Phosphorylierungsfähigkeit. BAJUSZ (1964) wies bereits darauf hin, daß weder Kalium alleine noch Insulin und Glucose für sich bei nekrotisierenden Kardiomyopathien nennenswerte positive Effekte boten.

Im Unterschied zu normalen suffizienten Herzen (HELWING, 1963) wurden bei der mit Kalium-Glucose-Insulin positiv

behandelten Hypoxieinsuffizienz wesentlich höhere intrazelluläre Na^+ -Werte im Myokard des linken Ventrikels gefunden. Das mag z. T. aus der infolge einer zunehmenden Hypoxieempfindlichkeit des Präparates unvollständigen therapeutischen Kompensation herrühren. Eine andere Erklärung könnte aber auch in dem gestörten oxydativen Abbau der Kohlehydrate liegen, der zu einer metabolischen intrazellulären Acidose und damit zu einer vermehrten Natriumretention der Myokardzellen führt.

Ohne die endgültige Wirkungsweise insbesondere des Insulins klären zu können, scheint der repolarisierende Kalium-Glucose-Insulin-Komplex vornehmlich durch folgenden Wirkungsmechanismus in den hypoxischen Myokardstoffwechsel einzugreifen:

1. Beschleunigung und Erhöhung des Glucosetransportes.
2. Vermehrte Energiebereitstellung für die verstärkte anaerobe Glykolyse.
3. Gesteigerter aktiver K^+ -Transport in die Zelle, damit
4. verbesserte Kontraktionsleistung der hypoxischen Myokardzellen und
5. Vermeidung, bzw. bessere Überwindung irreversibler hypoxiebedingter Myokardschäden.

E. Klinische Therapie mit Kalium-Glucose-Insulin

SODI-PALLARES, BISTENI und Mitarbeiter (1966) verabreichten die von ihnen "polarizing solution" genannte Kalium-Glucose-Insulin-Lösung in folgender täglicher Dosierung:

1. Intravenös:

- a) 1,6 g K^+ als KCl + 20 E. Alt-Insulin + 10 mg Heparin, gelöst in 1000 ml 10%iger Glucose.
Infusionsgeschwindigkeit: 1 - 2 ml pro Minute.
- b) 2,4 g K^+ als KCl + 40 E. Alt-Insulin + 10 mg Heparin, gelöst in 1000 ml 16,6%iger Glucose.
Anwendung in schweren Fällen.
- c) 0,8 g K^+ als KCl + 10 - 15 E. Alt-Insulin, gelöst in 200 ml 30%iger Glucose. Anwendung in akuten Fällen wie Arrhythmien oder Angina pectoris. Infusionsdauer 2 - 3 Stunden.

2. Oral (SODI-PALLARES, TESTELLI und Mitarbeiter, 1962):

3 x 0,5 g K^+ als KCl, Glucose + 2 x 20 E. Alt-Insulin in subcutaner Injektion.

Unter dieser Therapie fanden obengenannte Autoren eine Beeinflussung von Arrhythmien und Überleitungsstörungen. Beim akuten Myokardinfarkt ergab sich außerdem eine Verkürzung der stenokardischen, der Fieber- und Schockphase.

Elektrokardiographisch stellte sich der Therapieerfolg

sowohl in einer schnelleren Senkung der ST-Elevation als auch in einer rascheren Ausbildung der endgültigen T-Negativität dar.

MITTRA (1965) beobachtete bei vorwiegend oraler Applikationsweise bei 170 Patienten mit Myokardinfarkt eine wesentliche Senkung der Mortalität, die sich auf 11,7 % gegenüber 28,2 % bei nicht mit Kalium-Glucose-Insulin behandelten Kontrollfällen belief.

Bei klinischer Überprüfung der Kalium-Glucose-Insulin-Therapie verabreichten wir Dosen von

1. intravenös

- a) 1,2 g K^+ als KCl + 16 E. Alt-Insulin, gelöst in 500 ml 5%iger Glucose oder
- b) 1,2 g K^+ als KCl + 24 E. Alt-Insulin, gelöst in 500 ml 10%iger Glucose,

2. oral

- 1,5 g K^+ als Bicarbonat und Citrat in Form einer gelösten Brausetablette,
- 12 E. Alt-Insulin in subcutaner Injektion,
- 50 g Glucose, gelöst in Tee oder Wasser.

Sowohl beim Myokardinfarkt als auch bei anderen Krankheitsbildern, die mit Stenokardien einhergehen, konnte auch bei den von uns in dieser Weise behandelten Patienten ein ausgezeichneter analgetischer Effekt erzielt werden. Die objektive Wirkung auf die gestörte Repola-

risationsphase im EKG konnte auch bei chronischen Myokardhypoxien nachgewiesen werden. Unbeeinflusst blieben im wesentlichen Fälle, bei denen als Ursache der EKG-Veränderungen degenerative Myokardstörungen angenommen werden konnten.

Abb. 5 zeigt das EKG einer 42-jährigen Patientin (S.M.) mit Perniziöser Anämie (Hb 6,0 g%, Erythrocyten 1,8 Mill.) und Stenokardien vor, während und nach der Behandlung mit K-G-I per infusionem.

Die wahrscheinlich vorwiegend anämiebedingten Rückbildungsstörungen im EKG mit ST-Senkung und T-Abflachung konnten besonders in den Ableitungen I und II, V₂₋₆, Nehb-D und -A durch eine Infusion mit Kalium-Glucose-Insulin deutlich beeinflusst werden. Subjektiv gab die Patientin ein Verschwinden des praecordialen Schmerzes und freiere Atmung an.

Blutanalysen zeigten während der Infusion auffallender Weise eine Abnahme des Blutzuckers bei gleichbleibendem Serumkalium:

	vor	während	nach Ende der Infus.	
Blutzucker	9,66	7,9	10,1	$\frac{\text{mval}}{1}$
Serumkalium	4,2	4,4	4,0	$\frac{\text{mval}}{1}$

Abb. 6 zeigt das EKG einer 43-jährigen Patientin (F.E.) mit der Diagnose Angina pectoris. Bei körperlich an-

strengendem Beruf war sie eine extrem starke Raucherin. Nach oraler Therapie gab sie subjektiv ein Nachlassen der stenokardischen Beschwerden für eine Dauer von 3 - 4 Stunden an.

Im EKG äußerte sich der positive Effekt im Vergleich zu Vor- und Nachkontrollen durch ein Positivwerden der vorher negativen T-Zacken in den Ableitungen I, Nehb-A und -J, ebenso der vorher isoelektrischen Repolarisationsphase von V_{4-6} .

Früher mit Kalium-Glucose- Insulin therapierte Patienten mit den Diagnosen

Coronarinsuffizienz bei Aortenstenose,

Stenokardien bei Zustand nach Herzinfarkt,

Mitralinsuffizienz bei Zustand nach rheumatischer Pan-
karditis und

dekompensiertes Cor hypertonicum

berichteten übereinstimmend von einer Minderung der Schmerz- und Beklemmungszustände während der therapeutischen Wirkungsdauer, auch wenn die Besserung im EKG nicht oder nur schwach objektivierbar war.

Somit erlauben tierexperimentelle und klinische Befunde die Schlußfolgerung, daß die Therapie mit Kalium-Glucose-Insulin direkt in den durch Hypoxie gestörten präinsuffizienten, bzw. insuffizienten Myokardstoffwechsel eingreift. Der repolarisierende Effekt auf den kalium-

verarmten Herzmuskel drückt sich sowohl im EKG als auch in der direkten biochemischen Myokardanalyse durch den signifikant vermehrten Kaliumeinstrom in die Myokardzelle aus.

F. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die anaerobe Wirkungsweise des Kalium-Glucose-Insulin-Komplexes auf die experimentelle Hypoxieinsuffizienz des Meerschweinchenherzens beschrieben. Es werden die hämodynamischen und elektrolytchemischen Veränderungen des Myokards von normalen Kontrollversuchen mit unbehandelten und behandelten Herzen bei Hypoxieinsuffizienz im Herz-Lungen-Präparat verglichen.

1. Bei der hypoxiebedingten Herzinsuffizienz waren die Herzleistung erheblich reduziert, der C. I. auf 0 und darunter gesunken, und teilweise der arterielle Druck abgefallen.

Die kombinierte Kalium-Glucose-Insulin-Gabe bewirkte - abgesehen von der Normalisierung des Aortendruckes - einen Wiederanstieg des HMV und der Herzarbeit auf rund 80 % des Wertes bei Versuchsbeginn sowie eine Restitution des C. I. von durchschnittlich 0,84.

2. Die im Insuffizienzstadium gemessene intrazelluläre K^+ -Konzentration im Myokard des linken Ventrikels von $77,3 \frac{mval}{l}$ stieg bei positivem Therapieeffekt auf $91,6 \frac{mval}{l}$ an. Der Normalwert suffizienter Kontrollherzen betrug $106,8 \frac{mval}{l}$.
3. Die intrazelluläre Na^+ -Konzentration im Myokard des

linken Ventrikels lag in der Kontrollgruppe bei 43,1 $\frac{\text{mval}}{\text{l}}$ und stieg bei der reinen Hypoxieinsuffizienz auf 81,6 $\frac{\text{mval}}{\text{l}}$ an. Bei vorher behandelten, aber wieder insuffizient gewordenen Herzen betrug die Na^+_{l} -Konzentration nur 73,5 $\frac{\text{mval}}{\text{l}}$.

Bei der durch Kalium-Glucose-Insulin erreichten Suffizienz sank der Na^+_{l} -Gehalt im Vergleich zur Insuffizienzgruppe (81,6 $\frac{\text{mval}}{\text{l}}$) auf 64,6 $\frac{\text{mval}}{\text{l}}$.

4. Der Wassergehalt im Myokard des linken Ventrikels betrug bei den Kontrollversuchen 78,9 %, stieg im Stadium der Hypoxieinsuffizienz auf 82,1 % an und fiel bei positivem Effekt der Kalium-Glucose-Insulin-Gabe auf 79,42 % ab.
5. Als EZR-Anteil des suffizienten Kontrollherzens wurden 9,8 %, des insuffizienten Myokards 7,13 % und des positiv behandelten Herzmuskels 8,55 % bestimmt.

Die verschiedenen Wirkungsmöglichkeiten des anaeroben Energieprinzips, insbesondere des Insulins, deuten auf eine allgemeine Steigerung der Energiebereitstellung für die anaerobe Glykolyse und eine wahrscheinliche aktive Beeinflussung des K^+ -Rücktransportes in die Myokardzelle hin.

Der Wert der dargelegten Ergebnisse für die Klinik konnte subjektiv bei allen hypoxiebedingten Stenokar-

dien und objektiv im EKG bei hypoxischer Störung der Erregungsrückbildungsphase bestätigt werden.

Das Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens in schematischer Darstellung

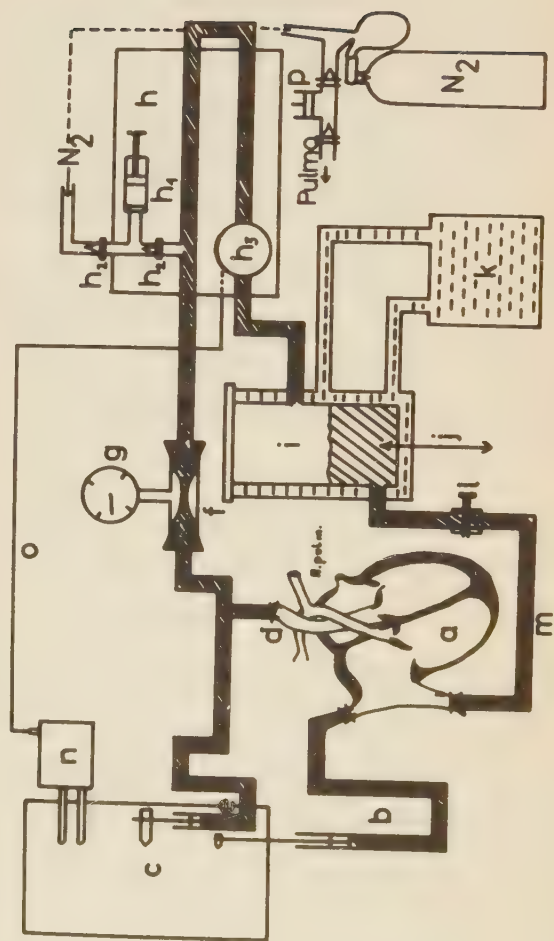
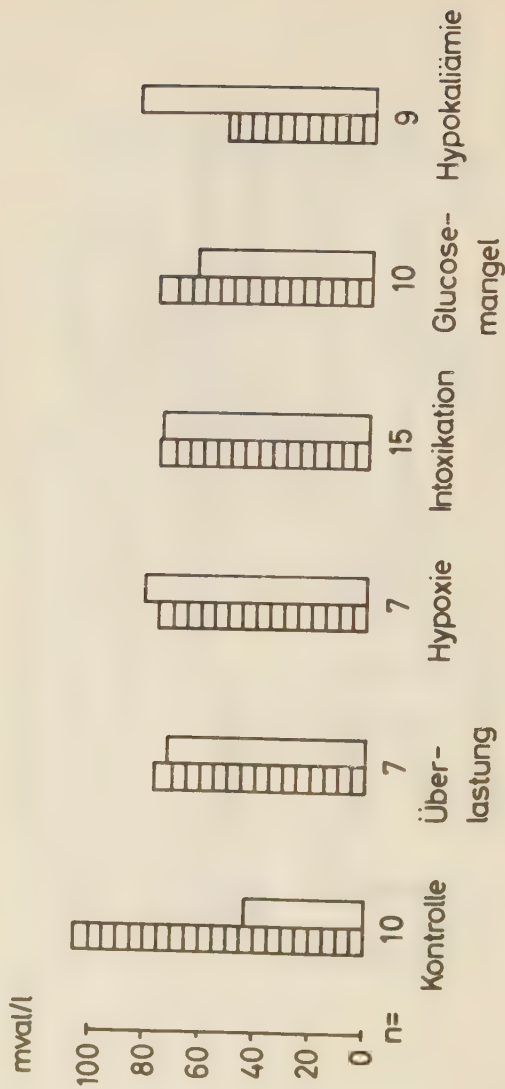


Abb. 1. Das Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens in schematischer Darstellung.

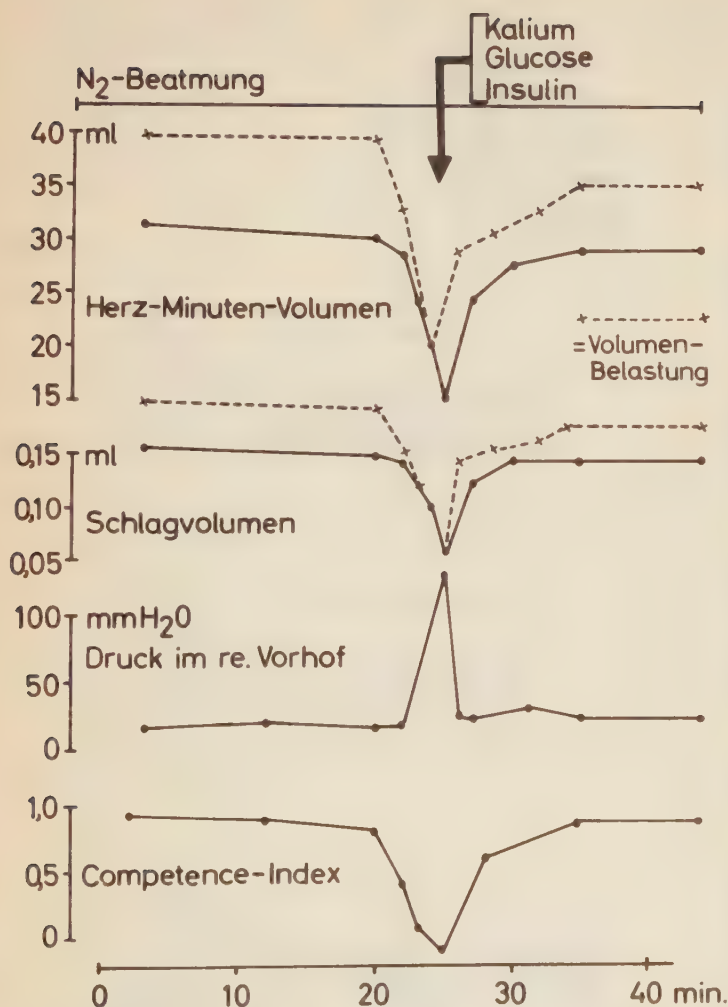
a = Herz des Versuchstieres	h_2 = Ventile
b = Vorhofdruckmessung (mm H ₂ O)	h_3 = Photozelle
c = Kymographion	i = Vorratsgefäß
d = Aorta	j = Hydrostatische Druckänderung
e = Aortendruckmessung (mm Hg)	k = Thermostat
f = Windkessel	l = Klemmschraube
g = Aortendruckvorgabe	m = Herzzufluß
h = Bubble-flow-meter	n = Ordinatenstreiber mit
h_1 = Luftinjektor	o = Photozellenkontakt
	p = Atempumpe mit Stickstoffflasche

Die Lunge ist nicht dargestellt.

Intrazellulärer Kalium- und Natriumgehalt des Myokards bei Herzinsuffizienzen verschiedener Genese.

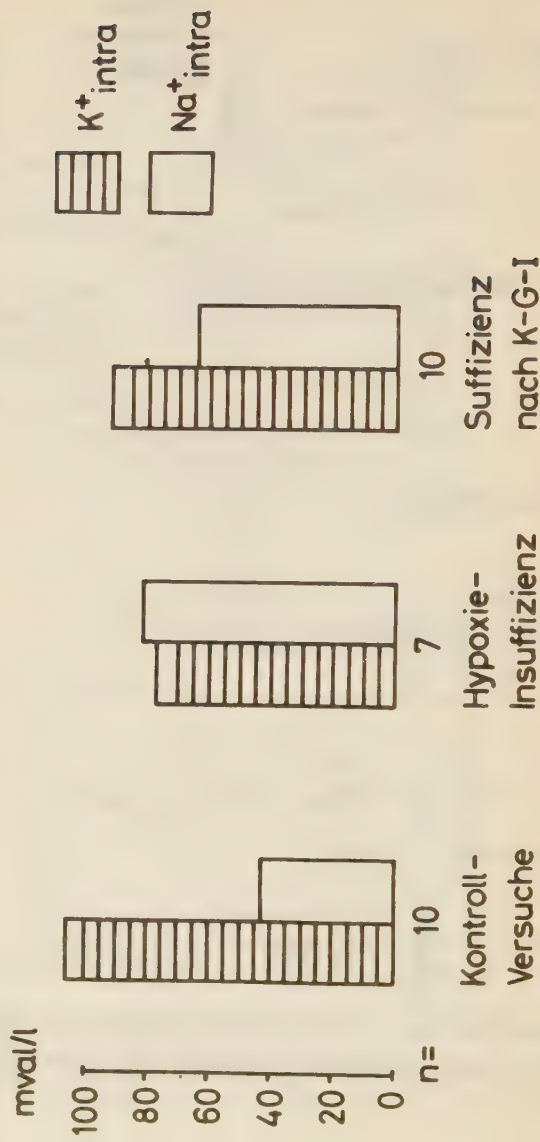


 K⁺ intra
  Na⁺ intra



Hämodynamischer Verlauf einer Hypoxieinsuffizienz nach Gabe von Kalium-Glucose-Insulin (Meerschweinchen HLP)

Elektrolyte im Myokard des Meerschweinchens bei Hypoxie- Insuffizienz nach Gabe von Kalium-Glucose-Insulin



SM. g. 42 J. vor

während

nach K-GI-J

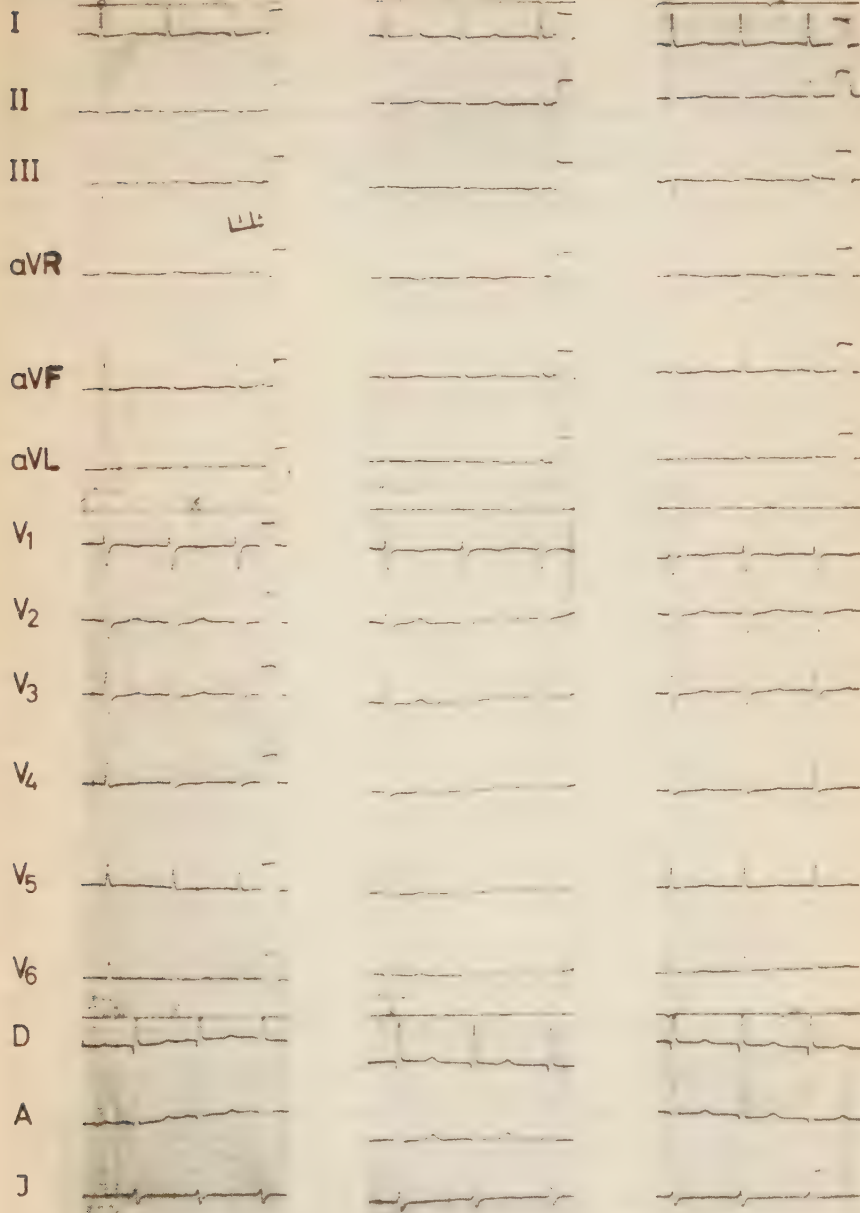


Abb. 5

EKG der Patientin S. M., 42 Jahre, Perniziöse Anämie:
Positive Beeinflussung der ST-Senkung und T-Abflachung
in den Ableitungen I und II, V_{2-6} , Nehb-D und -A wäh-
rend einer Kalium-Glucose-Insulin-Infusion.

Abb. 6

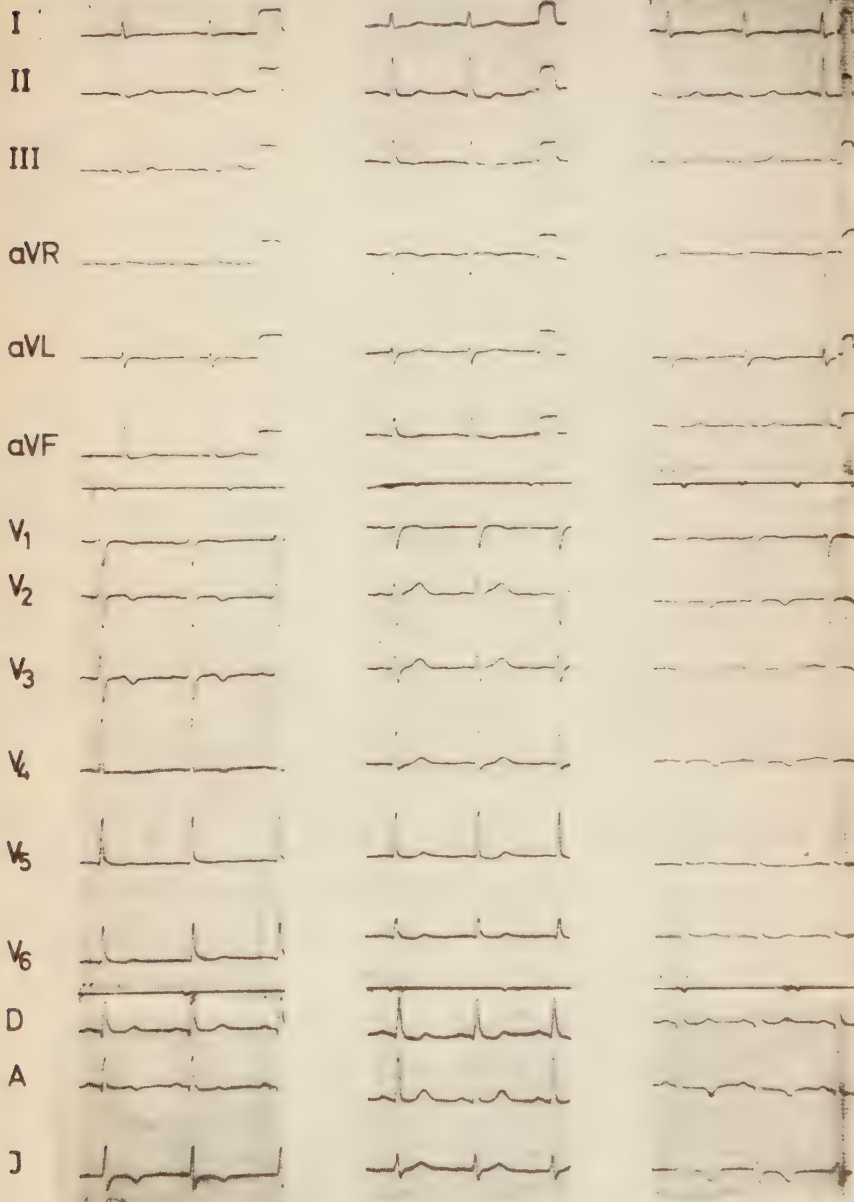
EKG der Patientin F.E., 43 Jahre, Angina pectoris:
Positivwerden der vorher negativen T-Zacken in den Ab-
leitungen I, Nehb-A und -J, ebenso der vorher isoelek-
trischen Repolarisationsphase von V_{4-6} unter oraler
Kalium-Glucose-Insulin-Therapie.

F.E. ♀, 43 J.

vor

während

nach K-GI-J



Gruppe	Laufende Nr.	Versuchs- Nr.	Suffizienz- grad (C.I.)	Arterieller Mitteldruck mm Hg	H M V ml
1a	1	101	0,84	68	27,78
	2	102	0,77	74	28,85
	3	122	0,82	76	24,39
	4	129	1,00	70	33,33
				72	
1b	5	90	0,71	68	22,73
	6	103	—*	76	23,08
	7	121	—*	72	22,39
	8	130	—*	74	23,44
	9	131	0,85	70	23,44
	10	133	0,86	72	22,73
				72	

Tab. 1: Hämodynamische Faktoren des Myokards bei Suffizienz durch Kalium-Glukose-Insulin-Gabe nach Hypoxie-Insuffizienz (Gruppe 1), getrennt nach Herzleistung in Untergruppen a und b.

* Bei den Versuchen 6, 7 und 8 wurde kein Volumenbelastungstest durchgeführt.

Schlag- frequenz pro min.	Schlagvolumen ml	Druck re.Vorh. mm H ₂ O	Arbeit li.Ventrikel	
			$\frac{g \cdot cm}{min}$	$\frac{g \cdot cm}{Syst.}$
200	0,139	23	2569,1	12,85
220	0,131	24	2903,5	13,20
200	0,122	37	2520,9	12,60
236	0,141	36	3173,0	13,44
			2791,6	13,02
200	0,114	25	2107,1	10,51
224	0,103	34	2385,6	10,65
208	0,108	99	2192,4	10,54
228	0,103	27	2359,0	10,35
196	0,120	23	2231,5	11,39
212	0,107	21	2225,7	10,70
			2249,4	10,69

Gr.	Lauf. Nr.	G _F mg	G _T mg	K ⁺ _F <u>mval</u> 1	K ⁺ _{H₂O} <u>mval</u> 1	K ⁺ _T <u>mval</u> 1	K ⁺ _e <u>mval</u> 1	K ⁺ _i <u>mval</u> 1
1	1	131,6	26,0	70,3	87,5	357,0	9,2	96,2
	2	128,3	25,3	64,5	80,3	354,3	7,4	88,4
	3	159,4	33,4	66,7	84,4	318,6	9,3	92,1
	4	214,8	45,2	73,9	93,5	351,1	9,7	101,0
	5	137,3	29,5	66,3	84,3	308,4	9,6	92,6
	6	115,0	24,9	69,4	88,5	321,2	8,5	94,3
	7	242,7	47,2	62,0	76,9	319,7	8,7	84,5
	8	153,9	32,3	65,4	82,7	311,7	8,4	90,9
	9	158,3	31,2	61,3	76,3	311,8	7,7	83,8
	10	112,7	24,2	65,8	83,7	307,0	7,3	92,2
				66,6	83,8	326,1	8,7	91,6

Tab. 2: Gewebselektrolyte im Myokard des linken Ventrikels, bezogen auf Feuchtgewicht, Gewebswasser und Trockengewicht, extra- und intrazelluläre Elektrolyte sowie Elektrolytquotienten bei Suffizienz durch Kalium-Glucose-Insulin-Gabe nach Hypoxieinsuffizienz.

$Q \frac{K^+_i}{K^+_e}$	$\frac{Na^+_F}{\frac{mval}{1}}$	$\frac{Na^+_{H_2O}}{\frac{mval}{1}}$	$\frac{Na^+_T}{\frac{mval}{1}}$	$\frac{Na^+_e}{\frac{mval}{1}}$	$\frac{Na^+_i}{\frac{mval}{1}}$	$Q \frac{Na^+_i}{Na^+_e}$	Wasser- gehalt li. Ventr. %
10,5	56,0	69,6	284,4	140,0	61,8	0,442	80,33
11,9	80,3	100,0	406,7	133,9	96,2	0,719	80,26
9,9	54,3	68,7	259,8	163,0	58,9	0,361	79,09
10,4	39,9	50,6	189,8	164,3	40,4	0,246	78,97
9,6	52,2	66,5	243,2	150,0	64,7	0,431	78,53
11,1	61,8	78,8	285,8	167,0	72,5	0,434	78,40
9,7	59,2	73,5	305,4	127,8	67,4	0,527	80,62
10,8	55,4	70,1	264,3	155,2	60,7	0,391	79,04
10,9	59,9	74,5	305,3	161,7	64,8	0,401	80,37
12,6	53,9	68,6	251,4	163,0	58,1	0,356	78,57
10,7	57,3	72,1	279,6	152,6	64,6	0,431	79,42

Gr.	Lauf. Nr.	G _F mg	G _T mg	K ⁺ _F $\frac{\text{mval}}{1}$	K ⁺ _{H₂O} $\frac{\text{mval}}{1}$	K ⁺ _T $\frac{\text{mval}}{1}$	K ⁺ _e $\frac{\text{mval}}{1}$	K ⁺ _i $\frac{\text{mval}}{1}$
1	1	142,7	25,8	62,9	76,8	347,9	9,2	84,3
	2	118,8	21,6	58,3	71,2	320,6	7,4	78,3
	3	122,6	26,1	68,0	86,4	319,3	9,3	94,3
	4	181,4	36,3	65,7	82,2	328,4	9,7	88,6
	5	144,0	29,2	60,5	75,9	298,5	9,6	83,2
	6	120,2	26,1	74,7	95,4	343,9	8,5	101,6
	7	187,2	36,6	48,6	60,4	248,7	8,7	66,2
	8	149,5	28,3	59,2	73,0	312,6	8,4	80,2
	9	169,7	29,4	52,9	63,9	305,3	7,7	70,2
	10	138,9	28,0	64,6	80,9	320,5	7,3	89,1
				61,5	76,6	314,6	8,7	83,6

Tab. 3: Gewebselektrolyte im Myokard des rechten Ventrikels, bezogen auf Feuchtgewicht, Gewebswasser und Trockengewicht, extra- und intrazelluläre Elektrolyte sowie Elektrolytquotienten bei Suffizienz durch Kalium-Glucose-Insulin-Gabe nach Hypoxieinsuffizienz.

$Q \frac{K^+_i}{K^+_e}$	$\frac{Na^+_F}{\frac{mval}{1}}$	$\frac{Na^+_{H_2O}}{\frac{mval}{1}}$	$\frac{Na^+_T}{\frac{mval}{1}}$	$\frac{Na^+_e}{\frac{mval}{1}}$	$\frac{Na^+_i}{\frac{mval}{1}}$	$Q \frac{Na^+_i}{Na^+_e}$	Wasser- gehalt re.Ventr. %
9,2	66,3	80,9	366,5	140,0	74,3	0,531	81,92
10,6	77,8	95,1	427,8	133,9	90,8	0,678	81,82
10,1	62,0	78,9	291,4	163,0	70,1	0,430	78,71
9,1	53,3	66,7	266,6	164,3	58,0	0,353	79,99
8,7	66,4	83,3	327,6	150,0	76,0	0,507	79,72
12,0	77,8	99,3	358,3	167,0	94,5	0,566	78,29
7,6	73,7	91,7	377,2	127,8	87,7	0,686	80,45
9,5	67,6	83,4	357,2	155,2	75,4	0,486	81,07
9,1	79,4	96,0	458,6	161,7	88,7	0,549	82,68
12,2	68,8	86,3	341,4	163,0	77,7	0,477	79,84
9,8	69,3	86,2	357,3	152,6	79,3	0,526	80,45

Gr.	Lauf.	V.-	G _F	G _T	K ⁺ _F	K ⁺ _{H₂O}	K ⁺ _T	K ⁺ _e	K ⁺ _i
	Nr.	Nr.	mg	mg	$\frac{\text{mval}}{1}$	$\frac{\text{mval}}{1}$	$\frac{\text{mval}}{1}$	$\frac{\text{mval}}{1}$	$\frac{\text{mval}}{1}$
2	11	97	164,5	32,8	56,7	70,7	284,5	9,0	76,5
	12	98	171,8	35,3	58,4	73,5	275,3	6,4	81,0
	13	99	187,9	35,5	55,4	68,3	293,0	4,7	77,2
	14	108	126,1	24,1	56,0	69,2	292,8	8,5	72,7
	15	109	200,8	37,9	57,0	70,2	301,4	9,2	77,0
	16	110	188,9	33,6	58,8	71,5	330,2	9,2	80,4
	17	104	145,9	27,3	58,5	72,0	312,8	5,7	79,3
					57,3	70,8	298,6	7,5	77,7
								(9,0)*	

Tab. 4: Gewebselektrolyte im Myokard des linken Ventrikels, bezogen auf Feuchtgewicht, Gewebswasser und Trockengewicht, extra- und intrazelluläre Elektrolyte sowie Elektrolytquotienten bei Insuffizienz mit Kalium-Glucose-Insulin-Gabe.

* Der Klammerwert von K⁺_{extra} resultiert aus dem Wegfall der Versuche 12, 13 und 17, deren K⁺_e-Konzentration nicht therapeutisch erhöht ist:

V 12: Hypoxieinsuffizienz nur mit Glucose-Insulin-Gabe.

V 13: Hypoxieinsuffizienz nur mit Glucose-Gabe.

V 17: Hypoxieinsuffizienz ohne therapeutische Gabe.

$Q \frac{K^+_i}{K^+_e}$	$\frac{Na^+_F}{\frac{mval}{l}}$	$\frac{Na^+_H_2O}{\frac{mval}{l}}$	$\frac{Na^+_T}{\frac{mval}{l}}$	$\frac{Na^+_e}{\frac{mval}{l}}$	$\frac{Na^+_i}{\frac{mval}{l}}$	$Q \frac{Na^+_i}{Na^+_e}$	Wasser- gehalt li.Ventr. %
-------------------------	---------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------	-------------------------------------

8,5	54,7	68,3	274,9	141,3	61,5	0,435	80,10
12,7	54,6	68,7	265,8	143,5	60,4	0,421	79,50
16,4	69,6	85,8	368,1	139,1	78,3	0,563	81,10
8,6	73,3	90,6	384,0	169,6	86,0	0,507	80,88
8,4	66,0	81,4	349,1	156,5	73,0	0,466	81,11
8,7	67,5	82,2	379,6	152,6	72,0	0,472	82,21
13,9	75,0	92,2	401,0	173,5	83,1	0,479	81,30
11,0	65,8	81,3	346,1	153,7	73,5	0,478	80,89

Gr.	Lauf.	V.-	G _F	G _T	K _F ⁺	K _{H₂O} ⁺	K _T ⁺	K _e ⁺	K _i ⁺
Nr.	Nr.	Nr.	mg	mg	$\frac{\text{mval}}{1}$	$\frac{\text{mval}}{1}$	$\frac{\text{mval}}{1}$	$\frac{\text{mval}}{1}$	$\frac{\text{mval}}{1}$
2	11	97	196,9	40,0	52,1	65,4	256,4	9,0	70,6
	12	98	165,0	31,0	54,4	66,9	289,3	6,4	73,6
	13	99	192,0	39,1	54,7	68,7	268,9	4,7	77,7
	14	108	200,7	39,4	60,1	74,7	305,9	8,5	78,6
	15	109	139,1	28,5	52,5	66,1	256,4	9,2	72,4
	16	110	135,7	24,7	52,9	64,7	290,6	9,2	72,6
	17	104	108,6	19,5	54,3	66,2	302,4	5,7	72,9
					54,4	67,5	281,4	7,5	74,1
								(9,0)*	

Tab. 5: Gewebselektrolyte im Myokard des rechten Ventrikels, bezogen auf Feuchtgewicht, Gewebswasser und Trockengewicht, extra- und intrazelluläre Elektrolyte sowie Elektrolytquotienten bei Insuffizienz mit Kalium-Glucose-Insulin-Gabe.

* Der Klammerwert von K_{extra}⁺ resultiert aus dem Wegfall der Versuche 12, 13 und 17, deren K_e⁺-Konzentration nicht therapeutisch erhöht ist:

V 12: Hypoxieinsuffizienz nur mit Glucose-Insulin-Gabe.

V 13: Hypoxieinsuffizienz nur mit Glucose-Gabe.

V 17: Hypoxieinsuffizienz ohne therapeutische Gabe.

$Q \frac{K^+_i}{K^+_e}$	$\frac{Na^+_F}{\frac{mval}{l}}$	$\frac{Na^+_{H_2O}}{\frac{mval}{l}}$	$\frac{Na^+_T}{\frac{mval}{l}}$	$\frac{Na^+_e}{\frac{mval}{l}}$	$\frac{Na^+_i}{\frac{mval}{l}}$	$Q \frac{Na^+_i}{Na^+_e}$	Wasser- gehalt re.Ventr. %
7,8	65,1	81,7	320,7	141,3	76,2	0,539	79,69
11,5	65,2	80,3	347,1	143,5	73,3	0,511	81,21
16,5	70,8	88,9	347,7	139,1	81,8	0,588	79,64
9,2	71,5	89,0	364,1	169,6	84,2	0,496	80,37
7,9	66,4	83,6	324,2	156,5	75,5	0,482	79,51
7,9	74,9	91,6	411,6	152,6	82,8	0,543	81,80
12,8	77,1	94,0	429,2	173,5	85,1	0,490	82,04
10,5	70,1	87,0	363,5	153,7	79,8	0,521	80,61

	Gr.	Lauf. Nr. der Vers.	An- zahl n	Herzarbeit li.Ventr. <u>g. cm</u> Syst.	K^+_e <u>mval</u> l	$K^+_F(li)$ <u>mval</u> l	$K^+_i(li)$ <u>mval</u> l
M_{1a}	1a	1-4	4	13,02	8,9	68,9	94,4
o_{1a}				0,371			
o_{M1a}				0,186			
$M_{Diff.}$				2,330			
$o_{MDiff.}$				0,237			
Statist. Untersch.				+			
M_{1b}	1b	5-10	6	10,69	8,4	65,0	89,7
o_{1b}				0,364			
o_{M1b}				0,147			
M_1	1	1-10	10	Siehe	8,7	66,6	91,6
o_1				unter	0,886	3,81	5,168
o_{m1}				Gruppe	0,277	1,19	1,615
$M_{Diff.}$				1a u. 1b	0,3	9,3	13,9
$o_{MDiff.}$					0,323	1,292	1,936
Statist. Untersch.					-	+	+
M_2	2	11-17	7	-	9,0	57,3	77,7
o_2					0,332	1,332	2,826
o_{M2}					0,166	0,504	1,068

Tab. 6: Statistische Auswertung der Elektrolytveränderungen.

Unterschiede zwischen Gruppe 1 (Kalium-Glucose-Insulin-Suffizienz) und Gruppe 2 (Hypoxieinsuffizienz).

Der zwischen Gruppe 1a und Gruppe 1b statistisch belegbare Unterschied der Herzarbeit läßt sich trotz der im

$K^+_F(re)$	$K^+_i(re)$	Na^+_e	$Na^+_F(li)$	$Na^+_i(li)$	$Na^+_F(re)$	$Na^+_i(re)$
$\frac{mval}{1}$	$\frac{mval}{1}$	$\frac{mval}{1}$	$\frac{mval}{1}$	$\frac{mval}{1}$	$\frac{mval}{1}$	$\frac{mval}{1}$

63,7	86,4	150,3	57,6	64,3	64,9	73,3
------	------	-------	------	------	------	------

60,1	81,8	154,1	57,1	64,7	72,3	83,3
------	------	-------	------	------	------	------

61,5	83,6	152,6	57,3	64,6	69,3	79,3
7,473	10,626	14,065	10,079	13,953	8,141	11,13
2,335	3,32	4,394	3,15	4,359	2,543	3,477
7,1	9,5	1,1	8,5	8,9	0,8	0,5
2,548	3,51	6,395	4,269	5,747	3,12	3,909
(+)	(+)	-	(+)	-	-	-

54,4	74,1	153,7	65,8	73,5	70,1	79,8
2,7	2,952	13,687	7,624	9,913	4,782	4,728
1,02	1,116	5,173	2,881	3,746	1,807	1,787

Mittelwert höher liegenden Kaliumelektrolyte der Gruppe 1a für diese statistisch nicht nachweisen.-Statistik nach GAUSS-LAPLACE.

M = Mittelwert der betreff. Versuchsgruppe. o = Standardabweichung. o_M = Genauigkeit des Mittelwertes. $M_{Diff.}$ = Differenz der Mittelwerte. $o_{MDiff.}$ = Mittl.Fehler der Mittelwertdifferenz.

	Gruppe	Lauf. Nr. der Vers.	Anzahl n	Wassergehalt li.Ventrikel %	Wassergehalt re.Ventrikel %
M ₁	1	1-10	10	79,42	80,45
o ₁			,	0,875	1,422
o _{M1}				0,273	0,444
M _{Diff.}				1,47	0,16
o _{MDiff.}				0,428	0,601
Statist. Untersch.				+	-
M ₂	2	11-17	7	80,89	80,61
o ₂				0,872	1,071
o _{M2}				0,329	0,405

Tab. 7: Statistische Auswertung des Myokard-Wassergehaltes bei Kalium-Glucose-Insulin-Suffizienz nach Hypoxie-insuffizienz und bei Hypoxieinsuffizienz.

Statistik nach GAUSS - LAPLACE. M = Mittelwert der betreffenden Gruppe. o = Standardabweichung. o_M = Genauigkeit des Mittelwertes. M_{Diff.} = Differenz der Mittelwerte. o_{MDiff.} = Mittlerer Fehler der Mittelwertdifferenz.

G. Literatur

1. BAJUSZ, E.: Elektrolyt-Verschiebungsmechanismus im Herzmuskel und seine Bedeutung für Pathogenese und Prophylaxe nekrotisierender Cardiorpathien. *Arzneim.-Forsch.* 14, 1115 (1964)
2. BOGATZKI, M. und H. STAUB: ATP-System und übriger Phosphatstoffwechsel im normalen und akut insuffizienten Herzmuskel unter der Behandlung mit Digitalisglykosiden. *Zschr. ges. exper. Med.* 127, 425 (1956)
3. BRAUN, W., H. ALTHOFF und R. TAUGNER: Bubble flow meter mit automatischer Registrierung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmacol.* 22, 529 (1954)
4. BRAUN, W. und R. TAUGNER: Die Bedeutung von Glucose und Kalium bei der Muskelerholung. *Pflüg. Arch.* 254, 310 (1952)
5. BRIGGS, A.P., I. KOECHIG, E.A. DOISY und C.I. WEBER: Some changes in the composition of blood due to the injection of insulin. *J. Biol. Chem.* 58, 721 (1923)
6. CALHOUN, I.A., G.E. CULLEN, G. CLARKE und T.R. HARRISON: The effect of overwork and other factors

on the potassium content of the cardiac muscle. J. Clin. Invest. 9, 393 (1931)

7. CALVA, E., A. MUJICA, D. SODI-PALLARES und A.

BISTENI: Condiciones de los sarcosomas en el infarto experimental del miocardio. IIIer Congreso Nacional de Cardiología Guadalajara, Méx. Nov. 1963.

8. CHAIN, E.B.: Action of insulin on metabolic reactions. Aus "Enzymes and Drugs", Ciba Foundation, Symposion 95, Churchill Ltd., London (1962)

9. DEAN, R.B.: Anaerobic loss of potassium from frog muscle. J. Cellul. a. Comp. Physiol. 15, 189 (1940)

10. DE DUVE, CHR.: La mode de l'action de l'Insuline. 5. Coll. Ges. f. Phys. Chemie, S. 108, Mosbach/Baden 1954. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955.

11. FENN, W.O. und R. GERSCHMANN: The loss of potassium from frog nerves in anoxia and other conditions. J. Gen. Physiol. 33, 190 (1950)

12. FLECKENSTEIN, A.: Kaliumsensibilisatoren. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmakol. 212, 54 (1950).

13. FLECKENSTEIN, A.: Der Kalium - Natrium - Austausch
als Energieprinzip in Muskel und Nerv.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955.
14. FLECKENSTEIN, A., H. HOCHREIN und H. KOTOWSKI:
Aufhebung der Kaliumlähmung des isolierten
Froschherzens durch Adenosintriphosphat.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 265, 485 (1958)
15. GREINER, T.: Relationship of force contraction to
high-energy phosphate in heart muscle.
J. Pharmakol. exper. Ther. 105, 178 (1952)
16. GUIDOTTI, G. und P.P. FOÄ: Development of an insu-
lin-sensitive glucose transport system in
chick embryo hearts. Am. J. Physiol. 201,
869 (1961)
17. HACKEL, D.B.: Effect of insulin on cardiac meta-
bolism of intact normal dogs.
Am. J. Physiol. 199, 113 (1960)
18. HARROP, G.A. und E.M. BENEDICT: The role of phos-
phate and potassium in carbohydrate meta-
bolism following insulin administration.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 20, 430
(1923)
19. HAUGAARD, N., E.S. HAUGAARD und A. ANTONIO:
Effects of adenine nucleotides and micro-

somes on glucose utilization in rat heart homogenates. Circulation Res., Vol. XVII, 135 (1965)

20. HELWING, H.-P.: Über den Wassergehalt und Elektrolytstoffwechsel des suffizienten Herzens bei verschiedener Druckbelastung. Versuche am Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens. Dissertationsarbeit Würzburg 1963.
21. HENNERSDORF, G.: Der Elektrolytstoffwechsel des Myokards bei der Herzinsuffizienz und unter der Einwirkung von Digitalis. Versuche am Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens. Dissertationsarbeit Würzburg 1964.
22. HIRCHE, H.-J. und G. RÖHNER: Änderungen der Substrataufnahme des Herzmuskels bei induzierten Änderungen der arteriellen Substratkonzentration. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 278, 408 (1963)
23. HOCHREIN, H.: Der präinsuffiziente Myokardstoffwechsel. In Wollheim E. und K.W. Schneider: Herzinsuffizienz, Hämodynamik und Stoffwechsel, S. 260, Thieme-Verlag, Stuttgart 1964.
24. HOCHREIN, H.: Der präinsuffiziente Myokardstoffwechsel. Habilitationsschrift Würzburg 1965.

25. HOCHREIN, H. und H.J. DÖRING: Das Verhalten der energiereichen Phosphatverbindungen des Myokards im Normalzustand und bei experimenteller Insuffizienz durch Phenylbutazon. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 267, 313 (1958)
26. HOCHREIN, H. und H.J. DÖRING: Der ATP- und Kreatinphosphatgehalt des Meerschweinchenmyokards bei verschiedenen Belastungsgraden am Herz-Lungen-Präparat. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 268, 56 (1958)
27. HOCHREIN, H. und H.J. DÖRING: Die energiereichen Phosphate des Myokards bei Variation der Belastungsbedingungen. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 271, 548 (1960)
28. HOCHREIN, H. und P. HECK: Zur Frage des Glucose- und Lactatverbrauchs bei verschiedenen Belastungszuständen und in Abhängigkeit von der Substratkonzentration. Zschr. f. Kreislforschg. (1966), im Druck.
29. HOCHREIN, H. und M. KIOSCHOS: Der Einfluß von Blutersatzmitteln auf die Funktion des Warmblüterherzens. Zschr. ges. exper. Med. 133, 113 (1960)
30. HOCHREIN, H. und M. NAGANO: Elektrolytkonzentra-

tionen und Enzymaktivitäten im Myokard in Abhängigkeit von der Druckbelastung des Herzens. Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff., 28. Tgg. 1962, S.454, Darmstadt 1963.

31. HOCHREIN, H., M. NAGANO und E. WOLLHEIM: Intracellular myocardial energy, enzyme and electrolyte metabolism in experimental heart failure. Abstr. IV. World Congr. Cardiol., S. 174, Mexico 1962.
32. HOCHREIN, H., M. REINERT und B. KRIEGSMANN: Der Extracellulärraum des Herz- und Skelettmuskels. Zschr. ges. exper. Med. 139, 79 (1965)
33. HOCHREIN, H., H.J. WILKE und M. STRAPAZAKIS: Experimentelle Insuffizienz am HLP des Meerschweinchens. Arch. exper. Path. Pharmakol. 232, 535 (1958)
34. HOLLER, J.W.: Potassium deficiency occurring during the treatment of diabetic acidosis. J. Amer. Med. Assoc. 131, 1186 (1946)
35. ISSELHARD, W.: Das Verhalten des Energiestoffwechsels im Warmblüterherz bei künstlichem Herzstillstand. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 271, 347 (1960)
36. JORDAN, I. und W. LOCHNER: Über den anaeroben und

aeroben Stoffwechsel des stillgelegten,
künstlich perfundierten Warmblüterherzens.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 275, 164 (1962)

37. KERR, S.E.: The effect of insulin and of pancrea-
tectomy on the distribution of phosphorus
and potassium in the blood. J. Biol. Chem.
78, 35 (1938)

38. KRAYER, O.: Versuche am insuffizienten Herzen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Path. Pharmacol.
162, 1 (1931)

39. LAMPRECHT, W., G. MICHAL und S. NÄGLE: Der Stoff-
wechsel des hypoxischen und anoxischen
Herzmuskels. Klin. Wschr. 39, 358 (1961)

40. LEUPIN, E. und F. VERZAR: Kalium- und Kohlehydrat-
stoffwechsel des überlebenden Muskels.
Helvet. physiol. Acta 8, C 27 (1949)

41. LEVINE, R.: Concerning the mechanisms of insulin
action. Diabetes 10, 421 (1961)

42. MITTRA, B.: Potassium, glucose, and insulin in
treatment of myocardial infarction.
The Lancet, September 25, 607 (1965)

43. MORGAN, H.E., E. CADENAS, D.M. REGEN und C.R. PARK:
Regulation of glucose uptake in muscle (II).
J. Biol. Chem. 236, 262 (1961)

44. MORGAN, H.E., M.I. HENDERSON, D.M. REGEN und C.R. PARK: Regulation of glucose uptake in muscle (I).
J. Biol. Chem. 236, 253 (1961)
45. MÜGGE, H.: Eine Erweiterung der Methode zur Bestimmung der Phosphorfraktion im Muskelgewebe unter besonderer Berücksichtigung der Phosphagenbestimmung im Warmblüterherzen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmakol. 173, 333 (1933)
46. NAGANO, M. und H. HOCHREIN: Enzymatische Störungen im Myokard bei Belastung und Insuffizienz des Herzens. Klin. Wschr. 41, 792 (1963)
47. PETSCHALLIES, B.: Das Verhalten des intrazellulären Kalium- und Natriumgehaltes im Myokard bei Variation der extrazellulären Kaliumkonzentration. Inaug.-Diss. Würzburg 1964.
48. POST, R.L., H.E. MORGAN und C.R. PARK: Regulation of glucose uptake in muscle (III).
J. Biol. Chem. 236, 269 (1961)
49. RANDLE, P.J. und G.H. SMITH: Regulation of glucose uptake by muscle. Biochem. J. 70, 490 (1958)
50. REEVES, R.B.: Energy cost of work in aerobic and anaerobic turtle heart muscle.
Am. J. Physiol. 205 (1), 17 (1963)

51. REEVES, R.B.: Control of glykogen utilization and glucose uptake in the anaerobic turtle heart. *Am. J. Physiol.* 205 (1), 23 (1963)
52. REGEN, D.M., D. YOUNG, W.W. DAVIS, J. JACK JR. and C.R. PARK: Adjustment of glykolysis to energy utilization in the perfused rat heart. The effect of changes in the ionic composition of the medium on phosphofructokinase activity. *J. Biol. Chem.* 239, Nr. 2, 381 (1964)
53. RÜHL, A.:Über die Bedeutung der Milchsäure für den Herzstoffwechsel. *Klin. Wschr.* 13, 1529 (1934)
54. SELYE, H.: Elektrolyte, Stress und Herznekrosen. Benno Schwabe-Verlag, Basel und Stuttgart 1960.
55. SODI-PALLARES, D., A. BISTENI, G.A. MEDRANO, A. DE MICHELI, J. PONCE DE LEÓN, E. CALVA, B.L. FISHLEDER, M.R. TESTELLI und B.L. MILLER: The polarizing treatment in cardiovascular conditions. In E. Bajusz: *Electrolytes and Cardiovascular Diseases*, Bd. 2, S. 198. Verlag S. Karger, Basel und New York 1966.
56. SODI-PALLARES, D., M.R. TESTELLI, B.L. FISHLEDER, A. BISTENI, G.A. MEDRANO, CH. FRIEDLAND und A. DE

- MICHELI: Effects of an intravenous infusion of a Potassium-Glucose Insulin Solution on the electrocardiographic signs of a myocardial infarction. Amer. J. Cardiol. 9, 166 (1962)
57. SOLS, A.: Glucokinase, hexokinase and the regulation of glucose phosphorylation. Publication Series Int. Union of Biochem. 32, 473 (1964)
58. STADIE, W.C.: Current concepts of the action of insulin. Physiol. Rev. 34, 52 (1954)
59. VESTER, J.W. und M.L. REINO: Hepatic glucokinase: a direct effect of insulin. Science 142, 590 (1963)
60. WEICKER, B.: Stoffwechselwirkung des Strophantins am Warmblüterherzen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmacol. 178, 524 (1935)
61. WILDE, W.S. und J.M. O'BRIEN: The time relation between potassium outflux, action potential and the contraction phase of heart muscle as revealed by the effluogram. Abstr. 19, Intern. Physiol. Congr. Montreal, S. 889 (1953)
62. WOLF, H.P.: Insulin und Intermediärstoffwechsel.

Deutsche Med. Wschr. 18, 835 (1965)

63. WOLLHEIM, E.: Zur Problematik der Herzinsuffizienz.

Münch. Med. Wschr. 14, 625 (1964)

64. WOLLHEIM, E.: Über die Problematik der Herzinsuffizienz. In

Wollheim, E. und K.W. Schneider; Herzinsuffizienz, Hämodynamik und Stoffwechsel, S. 13, Thieme-Verlag, Stuttgart 1964.

65. ZIERLER, R.L.: Increase in resting membrane potential of skeletal muscle produced by insulin. Science 126, 1067 (1957)

Herrn Universitätsdozent Dr. med. H. H o c h r e i n
danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertations-
themas, für die vielseitigen Anregungen, die freundliche
Unterstützung und kritische Beratung bei der Bearbeitung
des Themas.

Herrn Professor Dr. med. E. W o l l h e i m möchte
ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Übernahme
des Korreferates und die guten Arbeitsmöglichkeiten in
seiner Klinik.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Dr. med. Hermann Heberlein und seiner Ehefrau Gudrun, geb. Mayer, wurde ich am 9. Oktober 1938 in Hamburg geboren.

Nach 4-jähriger Volksschulzeit in Sandersdorf/Opf. und Fürth/Bay. besuchte ich von 1948 an das Fürther Humanistische Gymnasium, wechselte 1955 an das Gymnasium mit Oberrealschule Windsheim/Mfr. über und bestand dort 1958 die Reifeprüfung.

Im gleichen Jahr begann mein Medizinstudium an der Universität Würzburg. Der hier im WS 1959/60 abgelegten naturwissenschaftlichen und im Oktober 1961 bestandenen ärztlichen Vorprüfung folgten je ein Semester in Kiel und Hamburg. Im Wintersemester 1964/65 bestand ich in Würzburg das medizinische Staatsexamen.

Seit 1. Mai 1965 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Walter Heberlein.

